UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1899 — N° 670

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue le mardi 25 juillet 1899, à 1 heure

PAR

J. CHEVALIER

LE CANCER
MALADIE PARASITAIRE

Président : M. POUCHET, *professeur*.

Juges : MM. RAYMOND, *professeur*. DEGREZ et ACHARD, *agrégés*.

PARIS

VIGOT FRÈRES ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1899

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1899 N° 670

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue le mardi 25 juillet 1899, à 1 heure

PAR

J. CHEVALIER

LE CANCER
MALADIE PARASITAIRE

Président : M. POUCHET, *professeur.*
Juges : MM. { RAYMOND, *professeur.* DEGREZ et ACHARD, *agrégés.* }

PARIS
VIGOT FRÈRES ÉDITEURS
23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1899

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Hommage du plus profond amour filial.

MEIS

A MON CHÈR MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Chevalier de la Légion d'honneur.

Membre de l'Académie de médecine

Professeur de pharmacologie et de matière médicale.

à la Faculté de médecine de Paris.

Hommage de la vive reconnaissance et du dévouement sincère de son élève.

INTRODUCTION

Ce n'est pas sans appréhension que nous prenons comme titre de ce modeste travail : « *Le cancer, maladie parasitaire* » En effet que démontrons-nous dans cette thèse ? Rien ou presque rien. Nous énonçons des faits nouveaux mais ne pouvons en faire la preuve étant donné que nous ne pouvons mettre sous les yeux de ceux qui nous lirons, l'image de nos cultures, des préparations microscopiques de ces dernières, et les coupes histologiques des diverses tumeurs que nous avons obtenues.

Forcé par les circonstances de passer notre thèse à la fin de la présente année scolaire, il nous a été impossible d'obtenir pour accompagner ce travail les photomicrographies que nous voulions donner à l'appui. Nous avons préféré ne point mettre de figures, que de donner des dessins auxquels on pourrait reprocher d'être interprétés comme la plus part de ceux qui ont paru sur la question.

En résumé nous ne voulons voir dans ce travail qu'un simple jalon posé pour plus tard, pour indiquer la voie dans laquelle nous nous dirigeons.

Nos tumeurs, nous a-t-on fait remarquer, peuvent prêter à controverse étant donné le manque de délicatesse des coupes, nous n'en parlerons qu'incidemment et attendrons d'avoir à produire des pièces plus démonstratives.

L'étude des produits toxiques secrétés par le champignon du cancer, est comme on peut le voir à peine à l'état d'ébauche ; nous avons voulu l'indiquer afin de prendre date et parceque les quelques données précises que nous avons semblent cadrer avec l'idée d'une intoxication lente mais fatale.

Dans ce travail la première partie est consacrée à l'étude du cancéreux. Dans la seconde nous décrivons notre parasite, son mode de culture, l'action produite par son injection chez les animaux, enfin l'action physiologique des produits toxiques que nous avons pu retirer soit du bouillon de culture, soit du corps même du parasite.

Avant d'exposer nos recherches, qu'il nous soit permis de remercier nos maîtres dans les hôpitaux. M. le professeur agrégé Richelot, pendant tout le temps que nous avons passé dans son beau service de Saint-Louis nous a, avec une bienveillance marquée, initié à la chirurgie et à la gynécologie, nous l'en remercions bien vivement.

M. Albert Robin nous a montré combien la chimie et la physiologie pouvaient venir en aide à la clinique et modifier la thérapeutique, nous l'en remercions d'autant plus vivement qu'il a bien voulu s'intéresser à ce présent travail. M. le docteur Touche nous a largement ouvert son service de Brevannes nous l'en remercions vivement.

Que M. le professeur Gautier, qui nous a accueilli avec tant de bienveillance et qui nous a marqué tant d'intérêt, reçoive l'hommage de notre sincère gratitude.

Nous sommes heureux de pouvoir, en cette occasion, remercier M. le professeur Pouchet de sa bienveillance à notre égard, et lui exprimer la reconnaissance et l'attachement de son élève. Depuis bientôt trois ans que nous sommes

dans son laboratoire, nous avons eu en lui un guide affectueux que nous serons heureux d'avoir longtemps comme Maître pour nous soutenir et nous diriger dans la voie où nous sommes engagé.

Que MM. les docteurs Brissemoret et Joanin, avec lesquels nous avons passé si amicalement ces années de laboratoire, nous permettent de leur adresser l'expression de nos sentiments les plus sympathiques.

A l'occasion de ce travail nous avons été, surtout dans ces derniers temps, en relation avec le docteur Bra.

Nous sommes heureux de pouvoir témoigner publiquement de sa valeur d'observateur. Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a fait, et comptons que ces relations commencées se continueront pour le plus grand bien de la science et de l'humanité.

CHAPITRE PREMIER

Le cancéreux

Le cancéreux est un malade atteint d'affections variées comme siège et comme aspect, mais dont la maladie est absolument identique puisque, comme le disait Lancereaux, elles ont la double parenté de la nature anatomiqne et de l'aboutissant clinique.

Prenons trois malades divers, l'une souffre de l'estomac, l'autre de l'utérus, la troisième du sein. L'estomac est le siège d'une tumeur, l'utérus est profondément entamé par un ulcère fétide, chez la troisième la mamelle est simplement indurée et ratatinée. Ce sont là trois affections bien différentes, bien désunies en apparence par leur localisation sur des organes distincts, dissemblables même par les traits les plus grossiers de leur physionomie. En réalité, c'est une triple modalité d'une seule et même affection, ces trois femmes souffrent du même mal, c'est la même et inexorable maladie, c'est la *carcinose*.

Quel que soit le siège anatomique de la maladie, la lésion, dans tous les cas, se révèle primitivement par une tumeur unique qui, au bout d'un temps plus ou moins long, finit par s'ulcérer à sa partie centrale. Cette tumeur, dont l'accroissement circonférentiel est progressif et lent, a pour caractère essentiel une consistance spéciale, elle est ferme,

résistante, sans élasticité, sauf au moment où s'opère la destruction centrale, alors elle se ramollit et s'ulcère, Toutefois, à ce moment de son évolution, la partie périphérique, toujours en voie d'extension, conserve sa dureté et forme au pourtour de l'ulcération, une sorte d'encadrement, dont le bord saillant s'évase parfois au dehors comme le rebord d'un chapeau. Cette tumeur a pour caractéristique de n'être arrêtée dans son développement par aucun tissu. Puis, par l'intermédiaire du système lymphatique et du système sanguin, certaines portions constitutives de la tumeur sont chariées par la circulation et s'arrêtant dans un territoire quelconque y forment une ou plusieurs tumeurs identiques à la première, au point de vue anatomo-pathologique. En même temps, l'état général du malade qui, pendant toute la première période de la maladie, avait été bon, s'aggrave progressivement et arrive à ce qu'on appelle la cachexie cancéreuse.

Il est évident que la marche de la maladie est variable et modifiée par la localisation de la tumeur primitive et qu'il ne faut pas tenir compte des troubles digestifs, par exemple, dans le cas d'un cancer de l'estomac, des hémorrhagies répétées dans un cancer de l'utérus des troubles respiratoires dans un cancer du poumon. Chaque localisation cancéreuse primitive a au point de vue clinique sa modalité propre qui influe sur la marche générale de la maladie, mais toutes les fois qu'un organe essentiel n'est point atteint de telle façon que la lésion organique prime la maladie, le malade meurt de cachexie, c'est-à-dire, d'un affaiblissement général de toutes les fonctions d'un trouble de nutrition qui nous paraît sous la dépendance d'une part du système nerveux qui semble perdre la direc-

tion trophique des cellules de l'organisme, d'autre part, du sang qui ne parvient plus à se reconstituer.

A ce moment le cancéreux prend une teinte jaune paille caractéristique due à l'altération de l'hémoglobine. Des modifications sensibles se font dans la composition du sang. L'assimilation et la désassimilation sont boulversées ; le malade a une tendance à l'hypothermie, ses organes subissent la dégénérescence graisseuse ; ses os deviennent d'une fragilité marquée ; sa moelle osseuse est diffluente et donne en partie l'explication des altérations du sang ; la toxicité de ses humeurs est augmentée, sa moelle épinière est souvent attaquée, les cenres nerveux eux-mêmes sont le siège de modifications qui se manifestent par des troubles psychiques et par le coma dans lequel le malade meurt fatalement, s'il n'est pas emporté par une affection intercurrente ou une hémorrhagie.

Nous allons donc étudier en détail les différentes modifications de la biologie du cancéreux et nous pourrons voir que ces troubles s'accordent fort bien avec l'hypothèse d'une intoxication ; auto-intoxication par la cellule cancéreuse selon les uns, intoxication peut-être par les toxines sécretées par un parasite agissant d'abord d'une manière locale sur les cellules environnantes puis, une fois qu'il a proliféré, agissant sur l'organisme tout entier.

Le sang des cancéreux.

Le sang des cancéreux a fait l'objet d'un grand nombre de recherches tant au point de vue microbiologique qu'au point de vue chimique.

Différents auteurs connus ont vu des parasites dans les vaisseaux des cancéreux déjà avancés. Andral les définit ainsi, « des lamelles elliptiques granitées à leur surface, d'un volume plus considérable que les globules de pus et d'une forme beaucoup plus régulière que celle des simples plaques albumineuses ; on les retrouve en grand nombre en déposant sur le porte-objet du microscope un peu de liquide ichoreux recueilli au sein de la masse cancéreuse » ; d'autre part, dans ces derniers temps encore, Bosc écrivait qu'il avait constaté la présence de petits éléments de 2 à 3 μ de diamètre refringents, à bords nets, de forme lancéolée, doués de mouvements, qu'il considère comme des parasites.

Le sang chez les cancéreux, à part la présence d'un parasite, n'a pas de caractéristique chimique spéciale si l'on veut examiner les choses de près.

Tous les travaux de ceux qui ont étudiés le sang des cancéreux ont été fait sur des personnes déjà arrivées par suite de l'évolution de la tumeur, à cet état d'affaiblissement général et d'amoindrissement de toutes les fonctions qu'on désigne sous le nom de cachexie.

Ainsi l'abaissement de l'alcalinité du sang trouve une explication toute naturelle dans l'anémie qui est à peu près constante et dans la combustion incomplète des matériaux acides de la désassimilation. Si l'on dose l'alcalinité du sang chez un malade n'ayant pas encore atteint une période de généralisation, celle-ci se tient dans les limites de la normale.

Les derniers travaux de Rubinstein viennent absolument à l'appui de cette théorie. Cet auteur, examinant l'alcalinité du sang chez dix carcinomateux a trouvé dans un cas l'alcalinité augmentée, dans 2 elle était normale, dans 7 elle

était diminuée. De même Renzi et Marotta citent 3 cas de sarcome chez lesquels l'alcalinité était diminuée. Évidemment c'est la règle chez les malades que nous sommes appelés à voir dans les hôpitaux et on peut observer des cas ou 100 centimètres cubes de sang de ces malades ne correspondait plus qu'en 80, 64, et même 32 milligrammes ; de soude ; la normale étant de 260 à 300 milligrammes mais si on examine les observations on note soit les hémorrhagies répétées soit un état cachectique. Souvenons-nous aussi que dans les urines de certains carcinomateux on a pu décéler la présence d'acétone et d'acide acétyl acétique ce qui décèle un vice de nutrition profonde.

Les autres caractères du sang qu'on avait voulu donner sont tous sous cette dépendance. A une période où le cancer se généralise, abstraction faite du siège primitif de la tumeur, l'organisme tout entier est influencé : la leucocytose se produit et on constate une diminution sensible des globules rouges et de l'hémoglobine.

Il semble, comme dit Castelli, étudiant la toxine qu'il avait retirée de l'urine des carcinomateux, que l'on soit en présence d'un poison entravant la fonction hématopoiétique.

Arrivés à cette période les cancéreux voient leurs leucocytes augmenter d'une façon remarquable, on peut en compter 6,000, 12,000 et même 18,000 par millimètre carré, les globules rouges tombent en même temps au-dessous d'un million et l'hémoglobine qui normalement se trouve dans la proportion de 125 à 130 pour 1,000 tombe à 30, 40, dans certains cas même jusqu'à 25 0/00 comme l'a démontré Quinquaud.

L'albumine et les sels du sang sont inférieurs à la moyenne comme l'a bien montré Moraczewski dans ses remarquables

travaux sur le dosage de l'azote, du chlore et du phosphore chez les cancéreux. Chez eux, il a constaté une diminution notable du phosphore dans le sang, la moyenne étant de 0,1 par 100 centimètres cubes, il arrive à avoir des teneurs de 0,02 à 0,04.

Par contre, il note une notable augmentation du chlore qui est d'autant plus grande que la diminution du phosphore est plus sensible, et il montre dans un autre travail que ce n'est pas dû à une désassimilation de certains corps, mais bien à un vice d'assimilation. Il est intéressant de le voir rapprocher ces faits de ceux qu'il constate dans l'anémie, et où il retrouve les mêmes résultats au point de vue de la teneur du chlore en raison inverse de celle du phosphore. Nous pouvons aussi rapprocher ceci du travail de Bohne, qui dans les foies d'hommes normaux retrouve 0,06 à 0,08 0/0 de chlore tandis que dans le foie des carcinomateux morts dans le coma, il en trouve 0,225 0/0 et où il dit que cette accumulation de chlorure de sodium dans l'organisme, n'est pas le propre du cancer mais bien celui d'une intoxication générale de l'organisme sous l'influence du système nerveux, telle que l'on la rencontrée chez les gens atteints de coma urémique. Enfin pour finir, Muller et Klemperer prétendent avoir trouvé une substance toxique dans le sang des cancéreux. Le sérum du sang en injection intra cérébrale d'après Lesné tué à raison de 1/4 de centimètre cube en produisant des convulsions Castellini lui attribue une toxicuité double de la normale.

En résumé, les altérations du sang chez les cancéreux avérés concordent avec l'hypothèse d'une intoxication d'un vice de nutrition, sous la dépendance du système nerveux et ne sont point propres à la maladie cancéreuse.

L'urine des cancéreux.

L'urine étant le grand émonctoire de toutes les leucomatines physiologiques et des toxines pathologiques d'autre part, étant le témoin fidèle (sauf lésion importante du rein) du bilan nutritif, du moins pouvant être dans la grande majeure partie des cas considéré comme tel ; il n'est pas étonnant que l'on se soit efforcé d'étudier les urines des cancéreux.

Nous allons donc prendre successivement chacun de ses divers éléments physiologiques, puis voir les divers éléments pathologiques que l'on a pu y trouver, et essayer de tirer les déductions possibles à propos de chacun d'eux.

L'urée est signalée par les uns comme augmentée, par d'autres comme diminuée. Dans certains cas, comme l'ont démontré Wood et Marshall, lorsqu'à la suite d'une élévation de température, élévation dont nous examinerons les causes plus tard, il survient une baisse, l'excrétion de l'urine augmente contrairement à ce qui se passe dans les maladies fébriles (sauf le rhumatisme et la goutte où au contraire la chute de température est le signal d'une débâcle urinaire). L'urée augmente d'ordinaire avec la température par suite de la combustion d'une quantité plus considérable de matières protéïques de l'organisme animal provoquée par la fièvre.

Grégoire et Robin ont trouvé dans certains cas, sans fièvre, une élimination de 24 grammes par 24 heures.

D'autres auteurs, Rommelaere par exemple, ont voulu considérer la diminution du taux de l'urée comme un signe pathognomonique du cancer. Duplay, Cazin et Savoire ont

fait justice de cette erreur, il est évident que dans la plupart des cas le taux de l'urée est diminué et que l'on arrive journellement à voir des chiffres de 12 grammes, 15 gr., d'une excrétion par jour, mais il faut tenir compte du dégoût profond des cancéreux pour les aliments azotés. Duplay a vu des cancéreux soumis à un régime lacté suffisamment copieux excréter 23 et 24 grammes d'urée par 24 heures, alors que la moyenne dans les mêmes conditions pour un adulte sain est de 20 grammes.

Nous même à l'hospice de Brevannes avons pu constater le fait suivant :

Nous avons eu côte à côte un ancien cuisinier atteint d'un rétrécissement professionnel de l'œsophage et un homme atteint d'un cancer de l'œsophage. Tous deux avaient une fistule gastrique et se nourrissaient identiquement au moyen d'une sonde. A des intervalles différents nous avons dosé leur urée et nous avons trouvé des résultats absolument comparables.

Cependant, il faut avouer qu'à la période de cachexie ou lorsqu'ils sont épuisés par les hémorrhagies, comme dans toutes les maladies aglobuliques le taux de l'urée diminue.

L'acide urique se trouve éliminé en quantité à peu près normale. On a constaté la diminution de soufre, total dans quelque cas de cancer, mais cela tient plus au régime qu'à l'affection elle-même.

Les bases terreuses ont été signalées comme diminuées dans les affections cancéreuses, cette diminution est intimement liée avec l'élimination du phosphore.

Les chlorures dans les urines du cancéreux sont en diminution manifeste et cette diminution n'est pas en rapport avec l'alimentation comme l'a observé Schopp. Il a en outre

observé que cette diminution de l'élimination était en rapport avec l'accroissement de la tumeur, les faits sont absolument concordants avec les travaux de Moraczewski sur le sang.

L'élimination des phosphates est encore fort controversée, Grégoire et Robin l'ont trouvée augmentée, dans d'autres cas elle est fortement diminuée et peut tomber de 2 gr. 50 à 0, 40 et même à 0, 20. En tous cas elle n'est pas plus que l'hypoazoturie pathognomonique du cancer et est surtout sous la dépendance de l'état de nutrition du malade, mais non, croyons-nous, de son alimentation comme le voulait Duplay et Cazin étant donné les travaux de Moraczewski sur le sang.

Une foule d'éléments pathologiques ont été signalés dans les urines des cancéreux.

Mya et Tassinari ont décélé chez certains carcinomateux la présence de l'acétone et de l'acide acétyl acétique, mais on doit plutôt les attribuer à des troubles gastriques qu'à l'état général lui-même.

Nous pouvons en dire la même chose de l'indican qui a été signalé par Cathelineau, quoique Nepveu l'ait décélé dans les néoplasmes eux-mêmes.

Une substance beaucoup plus intéressante que l'on rencontre assez fréquemment dans les urines des cancéreux, c'est le glucose. Gilbert et Weill ont en dernier temps attiré l'attention sur l'évolution rapide du cancer chez les diabétiqes. Il y aurait une question fort intéressante à élucider ; dans certains cas le diabète est primitif dans d'autres au contraire il est secondaire à l'infection cancéreuse, est-il une circonstance prédisposante ou une conséquence de la maladie.

Dans certains cas, à la suite des intoxications du système

nerveux par des toxiques, comme dans le cas de morphinomanie rapporté par Frerichs, comme dans le diabète strychnique produit par Claude Bernard et répété par Schiff sur la grenouille comme dans le diabète curarique produit par Claude Bernard et par Langendorff on a observé la glycosurie d'origine nerveuse, ne pourrait-on incriminer dans certains cas l'action des produits toxiques du néoplasme sur le cerveau. Sauer, dans le cas de diabète curarique, a isolé des urines une substance réductrice qui n'est pas du sucre et qui paraît se rapprocher comme réactions chimiques de la substance réductrice isolée par Crolas dans les urines des mangeurs d'asperges. Dans un certain nombre de cas il nous a été donné de rencontrer chez les cancéreux de Brévannes des cas ou nous avons pu déceler des corps semblables qui mériteraient d'être étudiés.

En dehors de ces substances chimiquement définies il en a été signalé d'autres qui sont particulièrement intéressantes ce sont les ptomaïnes.

En 1874, à la suite d'une longue série de recherches sur les urines pathologiques en vue d'isoler des ptomaïnes, Griffiths découvrit dans les urines des cancéreux une base alcaloïdique de formule $C^8 H^5 AzO^5$, dont il put préparer le chloraurate et le chloroplatinate cristallisés.

Malheureusement il annonce seulement qu'elle est fort toxique sans donner de détails sur son action. Un peu plus tard Duplay et Savoire critiquent son travail et nient l'augmentation de toxicité urinaire des cancéreux, cependant dans un cas de sarcome, ils parviennent à isoler d'après la méthode de Griffiths un produit complexe qu'ils assimilent à un mélange d'alcaloïdes analogues à ceux trouvés dans l'urine normale, par M. le Pr G. Pouchet et Me. Eliacbeff dans l'urine

normale, et d'une ptomaïne particulière à cette urine qui lui donne des propriétés convulsivantes.

Gaudier et Hilt annoncent de leur côté que la toxicité de l'urine des cancéreux est au-dessus de la normale qu'elle est en rapport inverse avec la quantité d'urine émise par 24 heures. Enfin ils trouvent qu'après l'ablation totale de la tumeur la toxicité diminue progressivement au bout d'un certain temps.

En Italie, Castelli isole de ces mêmes urines une toxine qui injectée aux animaux lui donne le tableau clinique de la cachexie cancéreuse au bout d'un certain temps et lui paraît agir d'une part sur la constitution anatomique du sang, d'autre part entraver d'une manière sensible sa reconstitution.

Enfin dans ces derniers temps, Meyer étudia d'une façon très spéciale la toxicité des urines des cancéreux d'après la méthode des injections intra-veineuses du professeur Bouchard. Il arrive à cette conclusion que l'urine des cancéreux est beaucoup plus toxique que l'urine normale, puisque 65 centimètres cubes de cette dernière tuent 1 kilog d'animal vivant, tandis qu'il ne faut que 30 à 31 centimètres cubes d'urine provenant d'un cancéreux.

Il considère les accidents comateux que l'on observe chez les cancéreux comme le fait d'une intoxication et en effet constate qu'au début et pendant toute la durée de la crise, la toxicité urinaire est fortement diminuée.

Il constate d'autre part que la toxicité sanguine dans ce cas est de beaucoup augmentée et que l'extrait splenique d'un cancéreux mort dans le coma tue à la dose de 0,5cc. introduit dans la cavité abdominale d'une souris, tandis que celui d'un cancéreux normal et celui d'un homme sain

tuent pour le premier à la dose de 0,73 cc. pour le second à la dose de 1,5 cc.

Il constata encore que l'action de la chaleur diminuait la toxicité de l'urine, et que la toxicité de l'urine était due, d'une part à une ptomaïne, d'autre part à une matière albuminoïde détruite par l'ébullition.

Lesné dans une thèse récente trouve que l'urine des cancéreux tue à raison de 48 à 51 centimètres cubes par kilog. d'animal et que l'urine isotonique est plus toxique que l'urine naturelle.

Le température chez les cancéreux

Dans ces derniers temps on s'est occupé de la température chez les cancéreux, d'aucuns ont trouvé une hyperthermie notable et persistante dans certains cas, pouvant se comparer avec la fièvre des tuberculeux avancés, d'autres ont noté l'hypothermie. Comment peut-on expliquer ces différences. En règle générale à la période cachectique, comme le montre Williams, et comme nous avons pu le constater à Brevannes, les malades ont une tendance manifeste à l'hypothermie, cela tient surtout au ralentissement profond de la nutrition et à l'hypoglobulie marquée que l'on rencontre chez ces malades. Dans les cas ou au contraire on a noté l'hyperthermie. Comme l'a montré Fretet dans une thèse récente, les causes peuvent être variables ; dans les cas où le cancer est ulcéré on peut incriminer les associations microbiennes qui se rencontrent souvent dans ces cas et qui donnent naissance à des toxines pyretogènes ; mais dans d'autres cas, dans les tumeurs non ulcérées à généralisation rapide, dans la carcinose miliaire, comme on l'a appelée, où il n'y a pas d'associations microbiennes, on ne peut

invoquer ces toxines et on est amené à mettre en jeu des sécrétions toxiques, des ptomaïnes analogues à celles de Griffiths qui, répandues dans l'organisme, arrivent à produire l'élévation de la température.

La tumeur

Nous n'avons pas ici l'intention d'étudier les tumeurs au point de vue histologique. Cette œuvre a été remarquablement faite par les anatomo-pathologistes de ce siècle, mais nous voulons attirer l'attention sur différents points qui nous paraissent intéressants ou un peu laissés dans l'ombre.

Au point de vue constitution chimique des tumeurs et des rapports relatifs entre leurs différents principes immédiats il n'y a absolument rien de précis actuellement, nous avons bien dans la littérature des analyses de Foy, dans l'ouvrage de Walshe deux ou trois analyses de Bibra, et une de Gorup dans le compte rendu de la clinique chirurgicale d'Erlangen par Heyfelder, mais elles ne sont point comparables les unes aux autres. La seule chose dont nous soyons certain, c'est l'accumulation des chlorures dans le tissu et l'ichor des néoplasmes, Schopp en a trouvé 1,15 °/₀ au lieu de 0,09 à l'état normal.

Zoja, dans un travail récent, sur les albumines des tumeurs en retire une nucleo-albumine qu'il identifie avec la nucléo-histone de Lilienfeld, une série d'albumines qui coagulent sous l'influence de l'acide acétique respectivement a 52° 69° 78° enfin une protalbumose. Enfin comme éléments anormaux, Nepveu a signalé dans certaines tumeurs carcinomateuses la présence de l'indol et de l'indican.

Hugounenc et Paviot ont attiré l'attention sur les propriétés oxydantes de quelques tumeurs malignes, propriétés qu'ils

voudraient rattacher à l'existence d'une diastase se basant sur ce fait que, par l'action de la chaleur, la réaction disparaît. Nous pensons qu'il faut être fort réservé sur ces faits, nous sommes en présence d'un tissu altéré profondément ou plutôt vicié dans sa nutrition intime et nous ne connaissons encore rien de ses réactions chimiques intimes.

Une subtance que l'on retrouve dans les tumeurs malignes en plus ou moins grande quantité c'est le glycogène. M. Brault a fait de la recherche glycogène dans les tumeurs malignes, comme moyen de pronostic, l'objet d'une remarquable étude.

Depuis quelques années, il est prouvé que le glycogène ne se forme pas seulement dans le foie, mais qu'on le rencontre dans les cellules embryonnaires en voie d'évolution et dans les tissus en voie de prolifération. Pour M. Brault, le glycogène appartient aux cellules mêmes des tumeurs envahissantes, et elles puisent directement dans le sang où les plasmas qui les baignent, les matériaux nécessaires à l'élaboration de la fonction glycogénique. La substance déposée dans les cellules est une sorte de réserve pour la nutrition et l'accroissement de la future tumeur.

Il montre aussi que la quantité de matière glycogénique qui est accumulée dans les tumeurs, n'est pas en rapport avec la karyokynèse qui s'y produit, elle peut évidemment y servir, mais elle répond à d'autres besoins et l'on doit plutôt interpréter cette surcharge de glycogène comme une manifestation de suractivité nutritive dans toutes les cellules assez rapprochées pour éprouver une certaine irritation. Le glycogène ne dépasse pas la zone d'irritation que la lésion sous-jacente peut produire. Il est réparti aux points d'accroissement de la tumeur aux points où nous reconnaissons

nos parasites, et en définitive, nous avons beaucoup de tendance à le considérer comme un trouble spécial de nutrition de la cellule irritée par les toxines du parasite. Dans cette hypothèse, le pronostic, d'après la quantité de glycogène dans la tumeur, reste toujours vrai et sa variation dans la tumeur n'est que l'indice du plus ou moins de vitalité du parasite.

Enfin nous voudrions, au point de vue histologique, rappeler un travail fait dans ces dernières années par MM. Rigaud et Bayon, de Lyon, et qui donne un certain appui à la théorie parasitaire.

Pour Cornil, les lymphatiques, en communication avec les alvéoles carcinomateuses, expliquaient l'envahissement ganglionnaire. Aujourd'hui on doit admettre, d'après ce travail, que les lymphatiques sont terminés par des extrémités closes et qu'une barrière endothéliale les sépare toujours des espaces conjonctifs. Ce sont les néo-formations des capillaires sanguins qui paraissent surtout en rapport avec la défense de l'organisme contre l'envahissement néoplasique. Ces vaisseaux sanguins peuvent être facilement confondus avec les vaisseaux lymphatiques. Ils ont un caractère atypique, leur calibre est irrégulier, variqueux, leur disposition irrégulière, plexiforme. Leur endothélium est polymorphe et souvent denticulé. A mesure que le tissu conjonctif devient squirrheux, la richesse du réseau vasculaire diminue, mais malgré cela il est encore assez fréquent de trouver des bourgeons cancéreux dans l'intérieur des vaisseaux.

Dans les tumeurs, on ne trouve jamais de lymphatiques néoformés, les vaisseaux lymphatiques préexistants disparaissent par oblitération à mesure que le néoplasme se

développe, et cette disparition est étroitement iée à l'édification réactionnelle du tissu conjonctif. La disposition alvéolaire et trabéculaire des carcinomes et des épithéliomas ne résulte pas du développement des bourgeons cancéreux dans les lymphatiques préformés ou néoformés, elle s'explique par l'envahissement de proche en proche des espaces conjonctifs. La pénétration du parasite cancéreux dans l'intérieur des lymphatiques n'est pas la conséquence directe et fatale du processus morbide, mais un accident plus ou moins fréquent dû à un défaut de réaction défensive du tissu. L'édification conjonctive, réactionnelle, péri-cancéreuse, la régression des lymphatiques dans le voisinage et l'intérieur des tissus cancéreux ne se rapprochent-elles pas du processus de défense dans les infections chroniques.

La Moelle

Avant d'abandonner cette physiologie pathologique du cancéreux il nous faut citer un travail de Lubarsch qui est encore en faveur d'une intoxication nerveuse chez les cancéreux, Après l'examen histologique de dix-neuf cas de cancer il est arrivé à trouver dans 11 de ces cas des modifications importantes de la moelle. Il a constaté une dégénérescence de la moelle avec prolifération secondaire de la névroglie. L'extension de ces altérations est variable et peut se trouver sur toute la moelle tandis qu'au contraire elles peuvent être à peine accusées. Elles se présentent sous forme de foyer de prolifération de la névroglie avec tuméfaction des fibres nerveuses. Elles frappent d'une façon par-

ticulièrement intense les cordons postérieurs de la moelle et la racine postérieure des nerfs effirérents. Ces faits pourraient peut-être se rapprocher des dégénérescences que l'on a pu rencontrer en Russie dans l'intoxication par l'ergot de seigle. L'olighémie et l'hydrémie qui se forment, dans la cachexie cancéreuse ne peuvent expliquer ces lésions car elle ont été constatées chez des malades non encore arrivés à cette période. Il semblerait donc, sauf dans certains cas ou l'on a des troubles profonds du chimisme stomacal et ou il peut se produire une myélite autotoxique, que l'on doive mettre ces lésions sous l'influence d'une toxine élaborée pendant la maladie.

De nouvelles recherches faites systématiquement dans cette voie pourraient jeter un grand jour sur cette question.

Faure,dans une étude sur la physiologie de la douleur chez les cancéreux, avait voulu dans les cas ou l'on ne pouvait invoquer la compression comme cause, mettre les douleurs irradiées qui sont si terribles dans le cancer, sous la dépendance de névrites périphériques ascendantes d'origine toxique mais rien jusqu'ici n'est venu au point de vue anotomo-pathologique confirmer réellement cette hypothèse pourtant acceptable.

CHAPIPRE II

La théorie parasitaire du cancer

A la suite de l'épanouissement des théories de Pasteur et des magnifiques résultats obtenus par lui et son école, le cancer qui était rangé parmi les maladies diathésiques, a été regardé par quelques-uns, en raison de son allure générale, de son analogie avec certaines maladies infectieuses, comme une maladie parasitaire. Malheureusement, pour démontrer qu'une maladie est parasitaire, il faut voir le parasite, l'isoler, l'inoculer à un animal et reproduire la maladie. Cependant s'il fallait s'opposer à la possibilité de la recherche d'un parasite avant de chercher à le découvrir, où en serait la médecine.

Malgré les immenses progrès faits ces années dernières dans la cytologie et la tératologie, les théories anatomo-pathologiques cellulaires ne satisfont pas l'esprit et nous laissent dans un tel découragement au point de vue de la prophylaxie et du traitement d'une maladie qui devient, si l'on consulte les statistiques de plus en plus fréquente, que malgré les échecs subis par cette théorie, il se trouve toujours sur la brèche quelqu'un qui tâche d'élucider la question dans ce sens. Nous n'avons pas la prétention de dire que nous y sommes arrivés ; si les circonstances ne nous forçaient de faire notre thèse, nous le répétons, nous aurions attendu des résultats plus précis et plus définitifs. Nous

aurons, croyons-nous, à lutter fortement contre les histologistes mais nous croyons aussi comme l'a dit Lebert, que le chimiste et le physiologiste élucideront plutôt la question en identifiant les phénomènes biologiques produits par l'injection des substances retirées des bouillons de culture à ceux qui se produisent chez les cancéreux, que les anatomopathologistes n'homologueront les dégénérescences qu'ils voient dans les cancers humains et les modifications que la pathologie expérimentale pourra trouver à la suite de l'injection d'un parasite dans les tissus d'un animal.

Nous ne nous étendrons donc pas à discuter la théorie cellulaire du cancer et nous nous contenterons de voir rapidement quelles sont actuellement les diverses théories parasitaires en présence.

Les divers microbes isolés par Scheuerlen, Domingos, Freire, Perrin et Barnabei, Sanarelli, Koubassoff, Baumgarten, ont tous été homologués avec de vulgaires saprophytes ou des bactéries banales, sont tombés dans l'oubli.

Il ne reste en présence que deux théories.

Certains auteurs comme Busse, San Felice, Roncali, Kahane, Corselli et Prisco, Rosse, Doria, Roberto, Binaghi, Maffucci et Sirleo, Ajivoli Secchi, ont considéré les parasites qu'ils avaient vu dans le cancer comme des blastomycètes.

Malheureusement, aucun de ces auteurs n'est parvenu à cultiver ces parasites. San Felice, Maffuci et Sirleo ont cultivés et observés les blastomycetes rencontrés sur les fruits. Les cultures inoculées aux animaux ont donné lieu à un processus inflammatoire mais non caractéristique des néoplasmes, les néoplasies avaient la structure d'un granulome, et les animaux à la suite de suppuration, mouraient de septicémie.

Curtis, de Lille, a relaté l'observation d'un homme mort à la suite d'une mycose généralisée, mais les tumeurs observées ne présentaient pas les caractères des cancers.

Quoiqu'il en soit, ces résultats sont fort intéressants car ils montrent la possibilité d'une infection humaine par quelques blastomycetes.

D'autres, plus nombreux, sont partisans de la théorie coccidienne du cancer. Gubler fut le premier qui, à la suite d'un cas de coccidiose humaine, émit cette théorie. Pitres et Kunstler des coccides retrouvent dans le pus d'un empyème, puis, pour ne citer que les principaux mémoires, Podwysowski, Malassez et Albaran, Darier, Thoma, Nils Sjœbring, les décrivent dans divers carcinomes du foie, de l'estomac, de la mamelle, de la prostate, puis viennent sous l'autorité de Metschnikoff, les mémoires de Podwysowski et de Sawtschenko, de Foa, de Ruffer, de Walker de Plimmer, d'Adamkiewicz et de Nepveu qui s'accordent tous à conclure à l'origine vraisemblablement psorospermique du ancer. On leur a malheureusement reproché à tous d'avoir donné des descriptions morphologiques souvent variables et toujours incomplètes ; avec aucun d'eux on ne peut suivre l'évolution du ou des parasites incriminés. Les recherches avaient, pour la plus grande partie, porté sur des pièces durcies à éléments fixés définitivement par les réactifs et les adversaires de la théorie psorospermique en profitèrent pour conclure que toutes ces formes observées pouvaient être rapportées à des produits de karyokynèse irrégulière des cellules cancéreuses ou de la transformation des globules rouges et des leucocytes en éléments dégénérés.

Dans ces dernières années Bosc s'est tout entier livré à

cette étude et n'a malheureusement pas pu obtenir de cultures des coccidies qu'il avait étudiées. Cependant il a fait faire un grand pas à la question en montrant que ce sont bien des organismes vivants qui se trouvent dans les tumeurs qu'ils se conduisent comme tels vis-à-vis des réactifs histologiques. Il divise en 5 groupes les différentes formes cellulaires qu'il a observé ; 1° formes microbiennes, 2° granulations, 3° formes cellulaires, 4° formes enkystées, 5° formes cellulaires. Il retrouve ces parasites dans toutes les tumeurs : épithéliomes, carcinomes, sarcomes, mais il constate des formes prédominantes suivant qu'on s'adresse à une de ces trois espèces de tumeurs.

Lorsque la série des photomicrographies, que nous avons l'intention de faire pour nous mettre à l'abri de tout reproche d'interprétation sera terminée, nous nous efforcerons de montrer que le parasite isolé par nous se rapporte à la description détaillée qu'il faisait l'année dernière de ces différentes formes évolutives.

M. Bosc n'a pu cultiver ces coccidies et, parti d'une idée préconçue il a été conduit à inoculer les animaux avec des kystes de klossias, de coccidium oviforme, de kystes du lombric ; ces coccidies peuvent être pathogènes et former des tumeurs dans l'organisme, mais il ne faut pas oublier que la tumeur n'est qu'un épiphénomène de l'intoxication générale et que la cachexie est la pierre de touche de l'infection cancéreuse.

Le docteur Bra est arrivé après quelques années d'études à isoler des tumeurs et du sang des cancéreux et à cultiver un champignon qui a fait l'objet d'une communication à la biologie le 12 novembre 1898 et d'un article paru dans la « Presse Médicale » du 22 février dernier.

Nous avons été heureux d'homologuer notre parasite au sien, et de lui accorder la priorité à laquelle il a droit.

Les tumeurs expérimentales obtenues des deux côtés ne satisfont pas, il est vrai les anatomo-pathologistes, mais nous espérons d'ici quelques mois fournir des preuves plus convaincantes, nous sommes du reste encouragé dans cette voie par les travaux de Plimmer qui, dernièrement, dans *The Lancet*, annonçait qu'il avait des cultures analogues aux nôtres et ayant donné naissance par innoculation à des tumeurs expérimentales.

M. Bra ayant classé jusqu'à nouvel ordre ce champignon parmi les ascomycètes nous nous en tenons à cette appellation en attendant qu'une étude botanique plus complète permette de le classer et de le dénommer définitivement.

CHAPITRE III

Le Champignon

Dans la communication que nous avons fait, le 21 mai, à l'Académie des sciences, nous avons donné une description sommaire de notre parasite. Aussi ce chapitre ne sera-t-il que le développement de cette communication ou nous n'avons pu étant donné, sa brièveté indiquer la technique que nous avons suivie.

Pour recueillir les tumeurs chirurgicales nous avions des flacons à large goulot, stérilisés préalablement au four Pasteur. La tumeur sortie des mains du chirurgien était placée sur une compresse stérilisée, nous enlevions une tranche verticale, puis, enfonçant perpendiculairement à cette tranche un bistouri aseptique par un mouvement de rotation, nous enlevions un cône que nous projetions immédiatement dans le flacon. Ce fragment de tumeur était mis dans le bouillon de culture environ deux heures à deux heures et demie après l'opération.

Lorsque nous avons opéré sur des pièces d'autopsie, nous avons suivi la même technique, mais en ayant soin de n'opérer que sur des noyaux secondaires non suppurés et en veillant d'une manière particulière à l'asepsie de nos mains et de nos instruments au moment ou nous détachions le fragment du noyau. Toutes ces autopsies ayant été faites à

Brevannes ou M. le docteur Touche avait mis son service à notre disposition, les fragments de tumeur étaient mis immédiatement dans de petits ballons contenant le liquide de culture. Ces ballons n'étaient mis à l'étuve qu'au bout de 6 à 8 heures après l'autopsie.

Peu après l'article de M. le docteur Bra dans la *Presse médicale*, M. Curtis de Lille a donné le résultat d'expériences faites d'une manière analogue et devant l'échec d'une série d'essais de culture il conclut à la contamination de nos bouillons à la suite de la section du fragment de la tumeur. Il prend une foule de précautions, coupe sa tumeur avec un système à l'emporte pièce facilement stérilisable, prend soins qu'elle ne se refroidisse pas entre le moment de l'ablation de la tumeur et celui de l'introduction dans le liquide de culture ; ce sont, il est vrai, de grandes chances de réussite, mais pour nous a ce qui amené l'échec de M. Curtis, c'est le bouillon de culture dans lequel il plonge sa tumeur.

Heureusement nos cultures en partant du sang des cancéreux ne sont plus susceptibles de pareilles critiques et arrivant aux mêmes résultats nous lavent de cette accusation de contaminaîion fortuite par faute de technique.

Voici comment nous opérons : sur une malade portant une tumeur en voie d'évolution déja avancée et présentant quelques signes de généralisation, nous aspirons avec une petite seringue métallique stérilisée au four Pasteur et, conservée jusqu'au moment de s'en servir dans le tube en verre qui lui a servi de protecteur, directement dans la veine du malade dont la peau à cet endroit a été soigneusement désinfectée. Ce sang sert à ensemencer immédiatement des tubes de culture remplis de bouillon de mamelle

qui sont mis à l'étuve 1 ou 2 heures après. Ces cultures de sang ont été faites sur 14 malades atteints dè tumeur inopérables, 6 cas de cancer du sein opérés et ayant récidivé ou non opérés et inopérables, 4 cancers utérins, 1 carcinome du rectum déjà opéré et récidivant, 1 sarcome de l'æsophage 1 épithéliom de la lèvre inférieure, 1 épithelioma de la verge. Toutes les fois nous faisions en même temps des préparations de sang à l'état frais sans coloration ou à l'état sec par la méthode de Gram avec double coloration par la safranine. Le parasite est coloré de violet foncé et les héma ties en rose. Ce fait avait été fort bien décrit par Nepveu et par Bosc qui dans son livre dit : « nous avons constaté dans le sang de ces malades la présence de petits éléments de 2 à 3 μ de diamètre réfringents à bords nets de forme lancéolée et doués de mouvements. Nous avons trouvé des éléments de cet ordre à l'intérieur des cellules ». Ces faits sont absolument exacts et ce sont les spores et les conidies cylindriques que nous décrivons plus loin qu'ils ont vu agitées d'un mouvement browinien. Dans tous les cas nous avons pu retrouver le parasite dans le sang, mais les ensemencements n'ont pas tous été fertiles. Dans trois cas nous n'avons pu avoir de culture, cependant une seconde prise de sang faite chez ces malades, 3 semaines plus tard, nous a donné des cultures positives. Les résultats obtenus par le docteur Bra sont identiques.

Enfin une large plaque dè Petri contenant une mince couche de bouillon de mamelle a été exposée pendant un mois et plus dans une salle spécialement réservée à des cancéreux.

Examinée au bout de ce temps, nous avons pu au milieu des diverses colonies microbiennes et des moisissures qui avaient proliféré à sa surface isoler quelques colonies de

notre champignon. Il se présentait sous la forme de sphérules et dans certaines, on pouvait déjà voir des spores endogènes.

Bra et le docteur Tapie avaient fait la même constatation à la maison des cancéreux de la rue de Lourmel.

Un organisme se retrouvant toujours identique à lui-même, en partant de sources si différentes, ne peut être une contamination, d'autant que d'autres auteurs décrivent ses différentes formes en attribuant à chacunes d'elles une origine différente. La grande difficulté d'étude de ce parasite réside dans la recherche du substratum propre à lui servir de milieu de culture, et c'est pour cette raison que jusqu'ici tous les essais de culture, sauf ceux de MM. Bra et Plimmer ont été négatifs. Même avec notre bouillon de mamelle nous avons parfois des insuccès, dont nous nous expliquons difficilement la cause. Il nous a été donné de constater que parmi des prélèvements pris sur divers points d'une tumeur, les uns donnent des cultures positives, d'autres au contraire sont complètement stériles.

Les tumeurs chirurgicales qui nous ont servi sont au nombre de 16 qui se répartissent ainsi :

Épithélioma du sein.	3
Sarcome du sein.	4
Épithélioma du lobule de l'oreille.	1
Carcinome de l'utérus.	3
Épithélioma de la lèvre.	4
Sarcome de la cuisse.	1

Ces tumeurs ont été récoltées à diverses époques, dans divers services de chirurgie, et pour la plupart le diagnostic histologique avait été fait.

Pour les pièces d'autopsie nous en avons eu en grande quantité, étant donné l'activité du service de Brévannes ou tous les cancéreux des services des hôpitaux du centre de Paris vont s'échouer à une époque ou les opérations ne sont plus possibles et ou la maladie est à une telle période qu'il ne s'agit pour eux que d'une question de temps. Nous avons utilisé surtout des noyaux secondaires du foie, de la rate, de l'ovaire. Nous avons parfois trouvé des noyaux secondaires intéressants par leur localisation comme par exemple celui que nous avons trouvé dernièrement à la partie supérieure de l'oreillette droite qui fut une véritable trouvaille d'autopsie.

A la suite d'une longue période d'essais infructueux nous avons obtenu quelques résultats de culture mais fort imparfaits avec un bouillon obtenu avec des morceaux de tumeurs pulpées puis mises en contact 24 heures avec une solution physiologique. Nous filtrions cette macération et la stérilisions à l'autoclave. Puis nous avons fait de véritable bouillon de peau de tête de veau, et enfin nous avons été conduits à employer la mamelle de vache, à la suite d'une conversation sur des essais de cultures sur le Moluscum contagiosum.

Ce bouillon se prépare comme le bouillon de viande ordinaire avecl'addition de deux ou trois pour mille de sel marin. Ce bouillon présente un aspect peu séduisant, il est d'une couleur grisâtre, un peu trouble. Après une première stérilisation nous avons toujours soin de le neutraliser aussi exactement que possible par la soude diluée, puis nous le répartissons entre nos tubes et nous les portons dix minutes à 120°.

Le fragment de tumeur ayant été recueilli avec les précautions indiquées plus haut et plongé dans un tube contenaut le bouillon de mamelle est porté à l'étuve à 32°.

Au bout de quelques jours, on voit se former autour du fragment cancéreux qui macère au fond du vase un magma qui présente une légère teinte rose clair. A sa surface le liquide se recouvre d'une mince pellicule blanchâtre en dessus, rosée en dessous qui, au bout d'un certain temps, tombe et est remplacé par une autre. Ce tube ouvert au bout de 15 à 20 jours contient des spores très petites animées de mouvement browniens qui peuvent être prises pour des bactéries, et à la partie inférieure et supérieure du liquide des formes adultes et caractéristiques. A ce moment, prenant une pipette nous la plongeons à la partie inférieure du liquide dans le magma et nous la transportons dans un autre bouillon de mamelle. Au bout d'une dizaine de jours on peut alors la transporter sur agar solide et obtenir des cultures en série à l'infini par des passages de 10 en 10 jours.

Nous avons cherché une fois une culture acclimatée sur bouillon de mamelle à faire varier les conditions de nutrition du champignon en l'ensemençant sur différents milieux. Nous avons remarqué qu'il poussait d'autant mieux et d'autant plus vite que les cultures se rapprochaient le plus de la neutralité chimique. Les cultures en milieu acide ont toujours échoué chez nous et celles en milieu fortement alcalin poussent mal. Le bouillon de culture après évolution du parasite est devenu plus alcalin qu'un tube témoin placé dans les mêmes conditions.

Nous avons voulu ajouter à un bouillon de mamelle différentes substances pour favoriser la rapidité de son évolution, voici ce que nous avons obtenu. Une quantité croissante de glycose pur jusqu'a 10 pour 1000 de bouillon favorise la culture du parasite qui évolue en 8 à 10 jours.

Si l'on dépasse cette proportion, la culture devient moins prospère et se ralentit tout en conservanr le même aspect dans les deux cas. Nous avons essayé d'y ajouter des peptones, mais les résultats n'ont pas été bien satisfaisants.

Le lait stérilisé coagulé le 3e jour à la température de 30° donne à la surface du petit lait qui est très limpide, une membrane gris blanchâtre qui reste adhérente à la paroi du tube.

Sur agar-agar, la culture se présente dès le troisième jour sous forme de petits points gris blanchâtres qui finissent par se réunir au bout d'une dixaine de jours. La culture offrait alors la forme d'une couche grisâtre, visqueuse qui s'étale de jour en jour à la surface. En vieillissant, elle augmente un peu d'épaisseur et se recouvre d'un duvet blanchâtre. L'agar se colore en brun dans son épaisseur.

La culture sur sérum présente les mêmes caractères que l'agar-agar.

La culture sur gélatine se présente sous la forme d'une mince pellicule gris blanchâtre, elle ne produit pas de liquéfaction.

Les milieux végétaux employés par nous sont le chou, l'artichaut, la pomme de terre. Le chou de même que l'artichaut nous a donné d'abondantes cultures gris blanchâtre, où prédominent les formes myceliennes.

La pomme de terre donne une culture étalée gris jaunâtre fort mince et peu adhérente.

Toutes ces cultures, à un moment donné, peuvent prendre une coloration rosée due à la dissémination des spores rouges rubis, qui se disséminent dans la culture. MM. Bra et Chaussé ont observé que cette coloration des spores ne se produit pas dans l'obscurité. Ces phénomènes seraient en

en rapport avec la température ambiante et la proportion d'oxygène que reçoivent les différents milieux.

La température optima pour la culture de ce champignon est située entre 28 et 35° ; cependant, une fois en évolution, les cultures poussent fort bien à la température du laboratoire 12 à 17°, mais dans ce cas, leur évolution est plus lente.

Ce champignon résiste fort bien à des différences de température. Cet hiver, une culture abandonnée à la gelée, puis réintégrée dans le laboratoire, se remit à évoluer, mais moins bien que primitivement. D'autre part, les spores de ce champignon résistent à l'ébullition pendant 10 minutes. L'évolution de ce champignon se fait dans des espaces de temps fort variables et ceci dépend d'une foule de circonstances encore mal connues. Les cultures obtenues pendant les mois d'automne sont beaucoup plus belles que les autres, d'autre part, en hiver, le champignon pousse mal, et nous avons pu constater que les sauts de la température extérieure avaient une réelle influence sur son évolution.

Au microscope, on est frappé de la différence morphologique des éléments qu'on rencontre dans les cultures suivant leur âge et le milieu sur lequel elles vivent :

Dans une culture sur bouillon de mamelles, on voit des sphérules à divers états de développement, des spores et des conidies.

Sur chou, les formes prédominantes sont des formes mycéliennes, soit stériles, en mince chevelu ; soit, au contraire, fécondes, avec des conidies à l'intérieur, et ramifiées à leurs extrémités donnant naissance à des conidies rondes ou élliptiques.

Nous sommes arrivé facilement à relier entre eux ces

divers stades biologiques ; dans toutes les cultures un peu vieilles, on trouve les deux formes réunies.

Une cellule cylindrique ou conidie (forme souvent rencontrée dans le sang des cancéreux) mesure en moyenne 6 μ en longueur et 2 μ en largeur. On ne tarde pas à la voir devenir bi- ou multi-cellulaire, s'accroître en donnant naissance à un mycélium irrégulièrement septé, puis à des conidies endogènes. Ce mycélium est tantôt simple, tantôt ramifié ; parfois même il s'anastomose avec d'autres filaments voisins formant des faisseaux homogènes ou irréguliers. Entre ces faisseaux se rencontrent, soit des conidies uni- ou bi-cellulaires qui ont tendance à se grouper en cercles concentriques, soit des sphérules. Ces sphérules proviennent des conidies uni-cellulaires qui, au lieu de se diviser, s'accroissent, s'arrondissent et arrivent à former des sphérules réfringentes de couleur jaune clair qui peuvent mesurer 12 μ et 15 μ de diamètre. Ces sphérules sont composées d'une masse plasmique centrale et d'une membrane à double contour. Pendant leur période d'accroissement, elles se colorent intégralement, et le tout paraît homogène ; puis la sphérule présente à son intérieur des spores endogènes qui tranchent par leur coloration plus intense sur les parties environnantes. Enfin, par un point variable de leur surface, les sphérules laissent échapper leur contenu.

Les spores se présentent alors sous la forme de petits corpuscules de 1 μ et moins, réfringents, d'un rouge rubis, tantôt ronds, tantôt présentant une forme bacillaire, animés de mouvements browniens et environnés d'une matière gélatineuse qui les maintient unies. Suivant que l'expulsion de la matière sporigène est plus ou moins avancée, on voit

dans l'intérieur des sphérules diverses formes colorées, la matière se colorant seule. La sphérule arrive, après l'expulsion des spores, à être réduite à l'état d'une simple membrane gauffrée présentant parfois en un point un croissant de matière colorable.

Ces spores, suivant qu'elles restent uni-cellulaires ou qu'elles deviennent bi-cellulaires, donnent naissance à des sphérules dans le premier cas, à des conidies dans le second.

A l'intérieur des tumeurs cancéreuses, le champignon se présente, comme dans les cultures, sous forme de sphérules ou de cellules plus ou moins régulièrement cylindriques, soit sous forme mycelienne, mais ces différents états ont été tantôt pris par les partisans de la théorie cellulaire du cancer comme des dégénérescences de celules ou des formes karyokynétiques, soit par les partisans de la théorie coccidienne comme des coccides, soit enfin comme des blastomycetes par les membres de l'école italienne de ces dernières années.

Il existe en effet une ressemblance morphologique extraordinaire entre les diverses formes du parasite et les éléments des tissus. On le rencontre à l'état de sphérules, de dimensions variant de 1 μ à 30 μ. Elles possèdent une situation très variable dans l'intérieur de la tumeur elles sont tantôt extra-cellulaires, tantôt intra-cellulaires, suivant la période de leur développement, elles présentent, soit un aspect homogène soit une surface sporulée donnant l'illusion d'une cellule en voie de karyokynèse, soit ressemblant à une simple enveloppe gaufrée, se colorant mal, et donnant l'aspect d'une cellule en dégénérescence colloïde, aspect confirmé par l'identité de coloration de la matière mucilagineuse enveloppant les spores à leur sortie et celle du mucus dans les cellules

cancéreuses. Les conidies cylindriques peuvent facilement être confondues avec les fibres cellules, elles sont plus ou moins cylindriques, fusiformes, homogènes ou multi-cellulaires suivant le moment de leur évolution. Comme l'a fait remarquer Bra, elles prennent le Gram gorgées de plasma et ne le prennent plus lorsqu'elles ont germé.

Soudakewitch est le seul qui ait entrevu la forme filamenteuse du champignon ; en effet l'aspect, la structure des éléments du champignon sont ceux des fibres élastiques et conjonctives. Dans certaines membranes des cultures, les filaments sont tantôt déliés, isolés ou entrecroisés sans ordre, unicellulaires ou cloisonnés avec ou sans branches latérales, très réfringents ou hyalins suivant la période de leur développement, tantọt entrecroisés en stroma feutré, tantôt enfin réunis en faisceaux larges et compacts. Suivant qu'ils sont stériles ou, au contraire, prolifères, ils se coloreront par le picrocarmin, en jaune dans le premier cas comme les fibres élastiques, en rouge dans le second comme les fibres conjonctives.

Bra a noté ce fait qui vient encore à l'appui de ces colorations, c'est que, plus une tumeur est riche en néo-formation de tissu conjonctif, plus elle cède aux ensemencements des conidies cylindriques. Le fibro-sarcome donne des cultures où dominent au début les formes mycéliennes, et nous partagerions fort bien son avis lorsqu'il dit que la structure et l'évolution des tumeurs dépendent en partie de la prédominance d'une forme de reproduction sur l'autre. D'autre part, cette forme de reproduction prédominante, la vitesse d'évolution de la culture sont intimement liés à la composition chimique du milieu dans lequel le parasite évolue.

Que l'on ne croie pas pour cela que nous comprenions une tumeur comme un amas compact de parasites.

Nous ne nions pas qu'il n'y ait dans les tumeurs des figures karyokynétiques, elles se présentent en grand nombre, mais cette prolifération serait due à la présence du parasite. D'après de récentes recherches, les zones glycogéniques des tumeurs malignes de Brault pourraient fort bien servir de limites à l'habitat du champignon.

Les procédés de coloration que nous avons employés pour déceler le champignon sont nombreux. Il se colore par les solutions hydroalcoolique, de couleurs d'aniline, mais celles qui nous ont donné le meilleur résultat sont les suivantes : le bleu de Kuhne, l'hématoxiline, la safranine, le violet de gentiane, le picro carmin. Il prend le Gram, ce qui permet de le différencier dans les tissus et le sang.

Nous avons essayé divers réactifs employés en botanique pour la recherche des champignons parasites des plantes. Le bleu coton G 4 B. Poirier dans l'acide acétique, le colorent fort bien. Nous avons appliqué à des cultures sur chou les procédés de M. Mangin avec son mélange d'orselline B et de bleu d'aniline (après le traitement préliminaire par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse, puis la potasse en solution alcoolique et la fixation dans l'alcool absolu). En milieu acide, le mycelium du champignon était coloré en bleu, les conidies endogènes en bleu plus foncé et la cellulose du chou en rose.

De même avec la rosazurine et le benzo bleu noir en bain alcalin, nous avons vu le champignon se colorer en rouge et la cellulose du chou en bleu.

CHAPITRE IV

Inoculation. — Infection. — Tumeurs expérimentales.

Pendant longtemps on a discuté pour savoir si l'on pouvait communiquer le cancer de l'homme aux animaux, le cancer des animaux de même espèce à un d'une autre espèce. Ces questions pour le moment semblent résolues, quoique très souvent encore on obtienne des échecs sans qu'on sache pourquoi.

Le premier qui obtint un résultat positif fut Langenbeck qui, avec une tumeur encéphaloïde humaine injectée dans le sang d'un chien, obtint au bout de 63 jours deux ou trois petites tumeurs du poumon présentant des cellules cancéreuses.

Follin et Lebret injectèrent de même du suc de mamelle trituré, et dilué ; ils obtinrent de petites tumeurs cancéreuses dans le foie, le poumon et le cœur.

A côté de cela, Ch. Legros n'a que des échecs.

Goujon dans sa thèse, donne le résultat de trois greffes cancéreuses, mais dans un seul cas, la greffe paraît avoir réussi et s'être développée.

Buhn, Schweniger, Klebs, obtinrent de l'accroissement de fragments introduits dans la cavité péritonéale ou le tissu sous-cutané de l'animal, mais ils n'obtinrent pas de généralisation.

En 1889, Wehr obtient des résultats de chien à chien, Pfeiffer et Moreau, de souris à souris, Hanau et Eiselberg, de rat à rat.

En regard de ces résultats, il faut placer les résultats négatifs de Senger, Senn, Villemin, Shattock et Ballance, qui n'ont jamais vu se produire à la suite de semblables tentatives que de l'enkystement avec résorption au bout d'un temps plus ou moins long, ou au contraire l'élimination avec suppuration.

Malgré ceci, les expériences positives de ces dernières années, de Mayet en 1893, de Boinet en 1894, de Bosc enfin en dernier lieu, prouvent que ces inoculations et ces greffes sont possibles. Les résultats négatifs que nous rencontrons de tous les côtés, nous montrent pourtant que les greffes de tumeurs pathologiques ont une tendance à la résolution, et que d'ordinaire les résultats obtenus ne sont pas ceux que l'on s'attendrait à avoir à la suite de l'injection de produits aussi vivaces que les cancers.

Il doit y avoir là une question de terrain, de réceptivité qui nous est inconnue encore à l'heure actuelle, qui explique l'insuccès même dans un certain nombre de cas de nos inoculations de culture.

N'ayant pas eu de nouveaux cas de mort d'animaux inoculés depuis la communication que nous avons faite à l'Académie des Sciences, ainsi que nous venons de le dire nous ne nous étendrons pas beaucoup sur cette partie, ne voulant la livrer à la discussion que lorsque nous aurons une série de pièces expérimentales pouvant donner lieu a une contreverse sérieuse. En effet, au point de vue histologique, les différents anatomo-pathologistes ne sont pas d'accord sur la constitution anatomo-pathologique type de leurs

différentes tumeurs malignes. Il n'y a pas de définition histologique des néoplasmes et l'évolution de la tumeur sa généralisation l'état local et général du malade sont pour l'instant, avec la recherche du glycogène dans le tissu malade les éléments du diagnostic dès tumeurs malignes. Nous avons été montrer nos pièces à divers anatomo-pathologistes ; pour les uns une pièce ressemblait à un carcinome, pour un autre, une autre pièce ressemblait à un fibro-sarcome. Enfin les pièces n'étaient pas nettes, les coupes pas assez fines, et cela nous l'avons reconnu nous-même lorsque nous avons voulu faire de la photo-micrographie. Nous espérons donc pouvoir d'ici quelques mois fournir des photomicrographies et des coupes sur lesquelles on pourra discuter, et nous nous en tenons à la formule que nous avions adoptée à la fin de notre communication :

L'examen microscopique de ces tumeurs montre un tissu *analogue* tantôt au sarcome, tantôt au carcinome, tantôt au fibre sarcome.

Cependant nous tenons à faire remarquer que les animaux porteurs de tumeurs sont morts au bout d'un temps plus ou moins long, avec un amaigrissement progressif, présentant les mêmes symptômes d'anémie et de diminution d'hémoglobine du sang que les cancéreux, qu'ils sont morts dans le coma n'ayant plus la force de se remuer, enfin qu'à l'autopsie on a trouvé des propagations ganglionnaires et des noyaux secondaires dans les organes viscéraux.

Les expériences que nous avons faites à ce sujet sont de 3 types distincts : 1° Injections intra-veineuses ; 2° Injections sous-cutanées et intra péritonéales ; 3° Ingestion.

Injections intra-veineuses

Expérience I. — Un lapin de 1,750 grammes reçoit dans la veine marginale de l'oreille un centimètre cube de bouillon de culture virulente, le 11 à 4 h. Deux heures après l'animal paraît un peu agité et sa température monte d'un degré et demi ; le soir il est revenu à la normale et mange de ce qu'on lui présente ; le lendemain 12 et le surlendemain 13, il paraît bien se porter ; le 14 il présente de la parésie des membres postérieurs et est somnolent, il se remue difficilement et ne mange pas. Il a de la diarrhée et de la polyurie ; le 16 à tous ces symptômes s'ajoutent de la salivation et du myosis, il ne peut presque plus se bouger et reste sur le ventre complètement à plat, la respiration est très lente il ne répond plus aux excitations de l'extérieur. Il meurt dans la nuit du 16 au 17, environ 130 heures après son injection.

A l'autopsie les poumons sont légèrement asphyxiques, le cœur est distendu, le péricarde est le siège d'un léger épanchement, sur sa surface et à la face interne des cavités du cœur on peut voir quelques petits nodules myscosiques.

Le foie est granuleux, un peu congestionné.

Les reins et les capsules surrénales sont fortement congestionnés.

L'intestin est légèrement congestionné, à l'intérieur de l'intestin sur les plaques de Peyer surélevées et sur la muqueuse du gros intestin on voit de petites granulations grisâtres saillantes, arrondies, du volume d'un grain de mil.

Le cerveau est congestionné à sa base, la moelle paraît intacte.

Expérience II. — Un lapin de 2000 grammes reçoit dans la veine de l'oreille 2 centim. cubes de culture à 10 h. du matin ; il présente au bout de 6 heures le commencement des phénomènes indiqués pour le précédent, le soir sa température avait baissé de 1 degré et demi et il était déjà dans un état de somnolence avec de la diarrhée. Le lendemain matin nous le trouvons allongé sur le côté, l'œil déjà terne, la pupille très contractée, la gueule enduite de salive visqueuse absolument insensible et ne respirant qu'à de rares intervalles. Enfin à 11 heures il meurt. A l'autopsie on observe les symptômes d'une gastro enterite intense, les plaques de Peyer, sont fortement hypertrophiées et on y retrouve de petits amas mycosiques qui paraissent la soulever comme un petit kyste. L'estomac, le foie, les reins, la rate, sont fortement congestionnés.

Expérience III. — Un lapin de 1870 grammes reçoit 3 centimètres cubes dé culture en injection intraveineuse, il présente au bout de 5 heures les premiers symptômes de diarrhée, de polyurie et de parésie des membres postérieurs.

Son état va en s'accentuant en passant par les mêmes phases que le premier et il meurt avec un abaissement de température de 4 degrés au bout de 15 heures. A l'autopsie ce qui frappe c'est la congestion exagérée de tout l'intestin, qui porte quelques petites plaques hémorrhagiques à sa surface. On retrouve à la surface des plaques de Peyer les petits nodules grisâtres déjà signalés.

Ces trois types d'expériences ont été répétée chacunes de 3 à 5 fois et elles ont toujours donné des résultats analogues. Le sang, les frottis des nodules des plaques de Peyer, les frottis des différents organes comme le foie, le rein, la

rate nous ont permis de retrouver le champignon et même de le cultiver.

Injections sous cutanées et intra-péritonéales.

Dans cette catégorie se rangent les expériences les plus intéressantes, ce sont aussi les plus longues et celles qui prètent le plus à la critique, elles sont relatives à la production expérimentales des tumeurs. Nos expériences ont porté sur 5 chiens dont 3 sont morts cachextiques, 12 lapins qui sont presque tous morts et quelques cobayes.

C'est sur ces derniers que nous avons voulu essayer d'examiner la formation de la tumeur en les sacrifiant au bout d'un temps plus ou moins long. Dans les premiers jours il se forme une petite grosseur qui a une tendance à s'enkyster. Quelquefois la peau s'amincit et il s'échappe une matière épaisse, gris jaunâtre, uniquement composée de débris cellulaires, de spores et de sphérules. Cette poche kystique se vide et se referme avec assez de rapidité elle présente pendant un certain temps encore une induration.

Si l'on sacrifie les animaux à cette période, on trouve un tissu fibreux où l'on peut encore décéler quelques champignons sous la forme conidienne ou mycélienne, qui peut-être au bout d'un certain temps, auraient pu, sous une influence quelconque, se développer et amener par la suite la production d'une tumeur par irritation des cellules avoisinantes.

Dans d'autres cas, nous avons pu constater la production de petits kystes remplis d'un mortier mycosique ils persistent plusieurs mois et finissent par se résorber com-

plètement au bout d'un temps plus ou moins long. A la suite de cette résorption, se forme un tissu cicatriciel sans aucun élément du champignon, qui vraisemblablement n'a pu se défendre et a été résorbé comme une tumeur pathologique ou même un tissu adulte sain, lorsqu'il est introduit dans l'organisme.

Dans d'autres circonstances (dans 35 pour 100 dit Bra, nous avons peut-être un pourcentage moins élevé) dans nos expériences, la paroi du kyste s'épaissit de plus en plus au détriment de la cavité centrale, qu'elle arrive à combler toute entière. Il en résulte par propagation à la périphérie, au bout de quatre ou cinq mois, la formation d'une tumeur irrégulière, dure, compacte, présentant à la coupe l'aspect et la consistance de noyaux fibro-carcinomateux.

A cet état, les tumeurs à l'examen microscopique présentent le type très net du fibro-sarcome.

Les coupes de ce fibro-sarcome expérimental, coloriés au Gram, présentent les parasites identiques et identiquement placés ceux des fibro-sarcomes humains. Et ensemencées dans le bouillon de mamelles, ces tumeurs donnent des cultures du champignon. Dans ces cas on observe au bout d'un certain temps, la formation d'une tumeur chez les chiens et les lapins.

Enfin, chez certains animaux, soit que le terrain y prête, soit que l'injection ait lésé un gros capillaire par lequel l'infection générale ait pu se faire lentement au bout d'un certain temps, ont constate la disparition presque complète de la nodosité produite à la suite de l'injection. Au bout de 3 et 5 mois, on voit l'animal maigrir d'une façon progressive, sans que rien ne puisse expliquer ce fait.

L'animal meurt dans un état de cachexie profonde, et à

l'autopsie on ne trouve que des lésions assez faibles qu'il faut soigneusement rechercher. On trouve par-ci par-là dans le foie qui est hypertrophié et a une apparence de cirrhose hypertrophique de petits kystes remplis de sphérules du champignon qu'il faut se garder de confondre avec d'autres kystes qui se rencontrent souvent chez les cobayes, mais qui sont plus jaunâtres et n'ont pas le même aspect microscopique. La rate est retractée sur elle-même. Sur l'intestin, on voit parfois sur une partie de la muqueuse, hypertrophie des kystes mycosiques, disséminés à la surface.

Dans le poumon, on retrouve quelques noyaux, le cœur lui-même est quelquefois touché.

Chez les lapins, Bra nous a communiqué qu'il avait obtenu des glossites avec propagation aux ganglions sous-maxillaires, La langue était dure, bosselée, indurée par places, et montrait à la coupe, la présence de nombreux nodules mycosiques présentant le parasite sous ses deux formes.

Il a aussi dans certains cas, vu des dermatites et des lésons médullaires particulières qu'il se propose d'étudier en détail.

Ingestion.

Par ingestion de cultures mélangées pendant une huitaine de jours à la nourriture des animaux, Bra est arrivé à la production d'ulcères de l'estomac. Nous avons répété cette expérience et nous n'avons pas eu encore de cas de mort au bout de 3 mois. Nous avons vu des pièces d'autopsie de Bra ; l'estomac est retréci dans son ensemble, il contenait

un liquide visqueux, noirâtre, riche en parasites et en globules sanguins. La région du cardia est hypertrophiée résistante de couleur blanc mat et présente une coupe fibro-lardacée. La muqueuse est boursoufflée, recouverte d'un enduit blanchâtre. Par ci par là se rencontrent sur les parois de l'estomac des ulcères arrondis, de couleur noire à leur centre, et des ulcérations taillées à l'emporte-pièce qui présente macroscopiquement l'aspect de l'ulcère de l'estomac.

CHAPITRE V

Les produits toxiques

Quelques expérimentateurs ont recherché si dans les tumeurs cancéreuses, il ne se pouvait isoler un principe toxique qui aide à expliquer la désintégration rapide des cellules et la baisse de nutrition dans les tumeurs cancéreuses.

Ce sont surtout Boinet, Mayet et Richet.

Mayet employa le produit du pulpage de tumeur dans de la glycérine puis il filtre. Il observe des lésions de nécrose et de la myélite spasmodique finalement une cachectisation profonde.

Boinet avance plus dans la voie expérimentale, et il constate qu'un chien porteur d'un cancer est moins résistant aux injections intra-veineuses de suc cancéreux provenant de cancers ulcérés. Il indique que ces toxines sont une sorte d'action élective, comparable à celle de la tuberculine vis-à-vis des tubercules. Son chien porteur d'un cancer spontané de la paroi abdominale avec propagation ganglionnaire et noyau secondaire dans la rate, mourut à la suite d'une injection intra-veineuse de 33 cc. de suc cancéreux tandis qu'un autre chien sain ne fut pas influencé par 45 cc.

Il fit un extrait alcoolique de la tumeur l'évapore à 37°, et en isola « un mélange de toxines » dit-il ; possédant réactions principales des ptomaïnes (Bichlorure, acide picrique).

Reactif de Nessler, perchlorure de fer et ferricyanure acide. phosphotungstique. Il put avec le chlorure d'or et de platine obtenir des cristaux microscopiques blancs transparents, affectant la disposition d'une feuille de fougère.

Ch. Richet, au moment où il essayait son sérum anticancéreux, étudia ces divers produits toxiques retirés du suc des tumeurs, et il arrive à cette conclusion que les sarcomes et les carcinomes non ulcérés ne sont pas toxiques et n'amènent pas de réaction en injection intra-veineuse, tandis que les tumeurs ulcérées sont fort toxiques. Avec un épithélioma du col de l'utérus ulcéré, une quantité de suc de 0,7 centimètres cube correspondant à 0,05 de tumeur injectée dans la veine saphène d'un chien de 3 kilog. amène chez lui des convulsions, de l'arrêt de la respiration, une accélération énorme du cœur. L'état fut fort grave pendant plus d'une heure, puis il se remit.

Dans divers cas, il obtint des morts presque foudroyantes, avec nystagmus, contractures, ralentissement du cœur, respiration asphyxique, rotation sur l'axe de déviation conjugé des yeux, raideur du cou ; tous symptômes indiquant des troubles de circulation dans le bulbe. A l'autopsie, on retrouvait le cœur plein de caillots. La mort arrivait par embolie comme lors de l'injection du sérum de chien chez le lapin. D'après ses expériences la toxicité de ce suc, s'élevait pour le lapin à 0,02 par kilog après stérilisation à l'autoclave.

D'autre part, Griffiths, a extrait des urines des cancéreux par une méthode particulière, une ptômaïne appelée par lu cancérine, qui répondrait à la formule $C^8H^5AzO^5$. C'est une substance blanche formée d'aiguilles cristallines solubles dans l'eau, On connaît son chloraurate et son chloroplati-

nate elle donne un précipité rougeâtre avec le nitrate d'argent, un précipité brun avec le réactif de Nessler, un précipité gris avec le bichlorure de mercure.

Il ne mentionne pas d'expérimentation physiologique, dit seulement qu'elle est vénéneuse et tue les animaux en 3 heures avec augmentation de température.

Nos expériences personnelles sur les substances toxiques peuvent se divirer en 3 groupes suivant la substance qui a servi à l'expérimentation les tumeurs, les bouillons de culture et le corps du champignon. Ce n'est pas une étude complète que nous présentons ici, ce ne sont que des résultats d'expériences physiologiques n'ayant pu avoir encore les substances actives en assez grande quantité pour nous livrer sur elles à des recherches chimiques.

Nous avons eu l'occasion de posséder un épithélioma du sein, non ulcéré, nous l'avons pulpé à la machine, puis mis en macération pendant 3 jours à l'abri de l'air et de la lumière, avec son poids une solution ainsi composée :

Chlorure de sodium	6	grammes
Sulfate de soude	3	—
Phosphate de soude	1	—
Carbonate de soude	1	—
Eau distillée	1000	—
Chloroforme	XX	gouttes

Au bout de ce temps, nous avons filtré le liquide à la bougie. C'était un liquide jaune rougeâtre, coloré par de l'hémoglobine dissoute.

Ce liquide injecté dans le péritoine d'un cobaye à la dose de 10 centimètres cubes, ne lui procura qu'un peu de diarrhée de polyurie avec abaissement de température.

En injection intraveineuse chez un lapin à la dose de 5 centimètres cubes, il ne se manifesta aucun symptôme intéressant à signaler.

Une partie du liquide fut alors précipitée par de l'alcool fort, filtrée et évaporée dans le vide, puis reprise par l'eau. On obtient ainsi une solution qui donne peu nettement les réactions générales des ptomaïnes. L'expérimentation physiologique nous donne deux cas de mort à la suite d'injection intra-péritonéale quelques tremblements et secousses, et aussi de cette substance. On observa de la diarrhée. A l'autopsie, ont put constater les symptômes d'une gastro-entérite assez forte que nous avons des tendances à mettre sur le compte de la quantité de matières salines en solution dans le liquide.

Une autre portion fut traitée par le chlorure de sodium, le sulfate de magnésie et le sulfate d'ammoniaque à saturation. Seul, le sulfate de magnésie nous donna un précipité relativement volumineux que nous avons mis à dialyser. Cette albumine après dialyse fut redissoute dans l'eau additionnée d'un peu de bicarbonate de soude ; elle se solubilisa en grande partie, le reste se déposa dans le fond du vase sous forme d'une poudre grisâtre. Le liquide injecté aux animaux paraît doué d'une toxicité assez forte. Ainsi :

Un cobaye de 685 grammes reçoit à 3 h. 15 en injection intra-péritonéale 3 centimètres cubes de cette solution. Sa température qui était de 37° 8, tombe progressivement à 4 h. 20 à 35° 2, à 5 h. 45 elle n'est plus que de 32°. L'animal n'éprouve qu'un peu de diarrhée ; il a de la salivation et est somnolent.

Il meurt 16 heures après l'injection, le lendemain matin avec de la dyspnée intense, couché sur le ventre, les pattes

étendues de chaque côté. A l'autopsie, la cavité péritonéale contient un peu de sérosité rougeâtre. L'estomac, le pancréas et le petit intestin grêle sont un peu congestionnés, le foie est pâle et exangue, la rate contractée, les reins sont normaux, les poumons sont asphyxiques, le cœur plein de caillots friables. A l'ouverture du crâne, on constate de la congestion du cerveau et du bulbe, la moelle paraît intacte.

La portion restée sur filtre après précipitation par l'alcool et mise en suspension dans l'eau. Elle nous donne des résultats expérimentaux tout à fait comparables. On le voit donc, nous sommes loin des toxicités terribles trouvées par Boinet et surtout par Ch. Richet, lorsqu'ils ont opérés avec des sucs de cancers ulcérés, mais ce fait montre que, malgré tout, ces tumeurs quoique faiblement toxiques, le sont cependant et contiennent toujours en plus ou moins grande quantité des principes toxiques formés dans la tumeur même.

Bouillon de culture

Les bouillons de culture sur lesquels nous avons opérés sont tous des bouillons de mamelle, faits dans les mêmes conditions, sans aucune addition ni de glycose, ni de peptone et cependant nous sommes arrivés pour les bouillons bruts simplement filtrés à des résultats très différents au point de vue de leur toxicité. Malgré la précaution que nous prenions de les examiner au microscope au moment de les filtrer afin de les employer autant que possible à la même période de développement, nous avons eu, suivant les moments, des différences sensibles, que nous attribuons au développement plus ou moins rapide de la culture. D'autre part, comme nous le disions, les différentes cultures sont influencées par des questions de changement de température

extérieure, de lumière, qui doivent jouer un certain rôle dans l'accumulation des toxines dans le bouillon de culture. Ces variations de toxicité pourraient peut-être nous expliquer, la variation de toxicité du suc des tumeurs, suivant qu'elles sont ulcérées et par conséquent ont acquis par ce fait un surcroit de vitalité, ou qu'elles évoluent lentement à l'abri de l'air et de la lumière dans l'intérieur des tissus.

Le bouillon de culture pris au moment ou le champignon forme à la partie inférieure du ballon un dépôt homogène d'une belle coloration rose chair, et que les premières membranes sont tombées ou flottent dans le ballon, est filtré une première fois sur papier Chardin pour enlever la majeure partie des corps du champignon puis, passé sur une bougie Chamberland. Nous obtenons ainsi un liquide ressemblant à une bière blonde, moussant fortement par agitation et possédant une légère odeur aromatique non désagréable. Ce liquide injecté dans le péritoine d'un cobaye de 400 à 500 grammes, à la dose de 10 centimètres cubes, ne produit pas d'accidents bien graves ; un léger abaissement de la température et de la diarrhée sont les seuls phénomènes observés. Si on injecte journellement, ou même tous les deux jours à un cobaye de forte taille, 5 centimètres cubes ou même deux centimètres cubes de ce bouillon, on observe dans les premiers jours un abaissement de température de 2 à 3 degrés, avec de la diarrhée et de la polyurie. L'animal reste dans un coin de sa cage, en boule. Il ne se remet pas bien, et à chaque injection on observe une chute de la température qui avait remonté presque à la normale. Au bout d'une quinzaine de jours on constate un amaigrissement marqué, le cobaye refuse sa nourriture et il meurt dans un état de somnolence et d'affaissement dont on ne peut le faire sortir.

Nous pouvons citer le cas d'un cobaye qui reçut ainsi tous les deux jours 2 centimètres cubes et demie de bouillon dans le péritoine et qui mourut au bout de 24 jours après avoir eu en totalité 27 centimètres cubes 5. Au début de l'expérience, il pèsait, 735 gr., 4 jours après 665 gr., 8 jours après 630, 12 jours après, 580, 16 jours après, après 560. A sa mort 545.

La température intiale de cet animal était 37·9, il baisse graduellement et à sa mort, il présentait une température de 34°.

A l'autopsie, nous n'avons constaté aucune trace de suppuration, et l'on observe aucune lésion bien caractéristique.

Après chauffage de bouillon à l'ébulition, nous n'avons pu obtenir la mort d'un animal dans les mêmes conditions qu'au bout de plus d'un mois. Ces résultats tendraient à prouver la destruction par la chaleur d'une partie des substances toxiques.

Chez le lapin, nous avons injecté le bouillon en injection intra-veineuse à la dose de 5 à 10 centimètres cubes. Nous avons observé de l'abaissement de température, des tremblements, un peu de salivation, de la diarrhée, puis au bout de 12 à 15 heures les choses rentraient dans l'ordre.

Nous avons traité nos bouillons de culture par le sulfate d'ammoniaque qui nous a donné un précipité volumineux floconneux grisâtre, par addition légère d'acide acétique, nous avons ensuite suivi la méthode de Gautier après essoration et lavage, au moyen d'une solution concentrée de sulfate d'ammoniaque, nous avons repris le précipité par de l'eau à 30°, puis traité par le sulfate de magnésie en poudre à saturation, nous avons ainsi rétiré une globuline qui est mise à dialyser. La liqueur saturée de sulfate de magnésie

nous donne par addition d'acide acétique, un second précipité qui est mis à dialyser.

Le bouillon de culture saturé par le sulfate d'ammoniaque est additionné d'alcool à 85° qui précipite la majeure partie du sulfate, puis il est évaporé dans le vide jusqu'à consistance presque sirupeuse. La liqueur est alors additionnée de carbonate de soude, puis épuisée par l'éther sulfurique. Cet éther décanté est ensuite mis en contact avec une solution d'acide tartrique qui s'empare des bases alcaloïdiques à l'état de tartrates solubles. Cette solution tartrique est ensuite saturée exactement par la carbonate de soude, et mise en contact avec de l'éther. Cet éther évaporé donne un précipité blanc jaunâtre amorphe qui se dissout dans quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué. Cette solution évaporée dans le vide, laisse de fines aiguilles microscopiques blanchâtres, solubles dans l'eau en donnant une solution transparente faiblement teintée en jaune. Ce résidu est en trop petite quantité pour qu'on puisse en faire une analyse organique, quoiqu'il en soit nous avons pu vérifier sur lui les principales réactions données par Griffiths pour sa cancérine. Il donne avec l'azotate d'argent un précipité pulvérulent rouge brique foncé.

Avec le bichlorure de mercure, il donne un précipité grisâtre.

Avec le réactif de Nessler, il donne un précipité brun.

Avec l'acide picrique, il donne un précipité jaune.

Avec le chlorure d'or, il donne un précipité jaune gris soluble à chaud.

Champignons

Les corps du champignon recueillis sur filtre sont mélangés

avec du sable calciné et lavé de façon à former une bouillie pâteuse. Cette bouillie est triturée pendant 2 ou 3 heures dans un mortier d'agate, puis mise en contact avec de l'eau distillée pendant quelques heures. Après filtration on obtient une liqueur opalescente. Cette liqueur est traitée par l'alcool qui précipite d'abondants flocons blanchâtres qui sont centrifugés et précipités sur un petit filtre, le précipité est redissout dans l'eau.

Cette substance nous paraît être une albumose. Acidulée par l'acide acétique et additionnée de chlorure de sodium, elle donne à froid un précipité qui se solubilise par la chaleur puis se reprécipite ensuite par refroidissement. Elle précipite par les acides phosphotungstique et phosphomolybdique, par l'acide picrique, l'iodure double de mercure et de potassium en présence d'acide chlorhydrique.

La portion alcoolique est ensuite traitée par la méthode précédemment décrite, par l'éther et l'acide tartrique et nous donne un produit alcaloïdique en tous points semblable à celui isolé dans le bouillon de culture.

Ces différents produits extrait des cultures et des corps du champignon nous ont servi à faire de l'expérimentation physiologique chez les animaux. Nos résultats ne sont pas complets étant donné le peu de substance que nous avons pu extraire jusqu'ici ; cependant nous allons donner quelques documents que nous possédons maintenant et que nous compléterons dans un travail ultérieur.

La globuline et l'autre albumine retirés des bouillons de cultures après dialyse ont été dissoutes la première dans de l'eau alcalinisée avec de la soude diluée, la seconde n'a plus pu être redissoute et nous l'avons employée en suspension dans l'eau distillée. Ces albumines ne nous ont pas

paru avoir une action bien définie. Elles ne diffèrent pas l'une de l'autre au point de vue de l'expérimentation physiologique. A la dose de 2 centimètres cubes dans le péritoine d'un cobaye on n'observe une légère baisse de température et l'animal ne paraît pas incommodé autrement.

A la dose de 5 centimètres cubes la baisse de température est un peu plus considérable, il y a de la diarrhée, de la polyurie ; dans un cas nous avons observé la mort d'un cobaye 28 heures après l'injection.

A la dose de 8 à 10 centimètres cubes la mort est la règle, au bout de 16 à 24 heures avec abaissement de température, diarrhée, polyurie et de la somnolence. Quelques heures avant la mort survient de la dyspnée.

A l'autopsie on retrouve les poumons asphyxiques, le cœur plein en diastole, l'intestin et l'estomac sont faiblement congestionnés, le foie est à peu près normal ainsi que les reins. Enfin il n'y a que des lésions absolument banales et qui n'expliquent pas la mort.

Des résultats plus intéressants ont été fournis par les produits de la trituration du champignon avec le sable. Nous avons successivement examiné le produit brut de la trituration, puis la partie albuminoïdique et enfin la partie alcaloïdique.

Dans cette série d'expériences nous avons opérés sur la solution aqueuse filtrée provenant du broyage du corps du champignon avant tout traitement.

I. — Cobaye 440 gr. Temp. 37,8.

Injection intra-péritonéale de 10 cc. à 1 h. 45.

On voit au bout d'une vingtaine de minutes, la température augmenter un peu et l'animal manifester de la diarrhée. Il y a des émissions d'urines fréquentes, puis vient une

respiration embarrassée, il reste en boule sur lui-même dans un coin de la cage, bientôt ses pattes postérieures paraissent atteinte de paralysie, il sommeille les pattes écartées en arrière puis meurt après quelques tressaillements avec un ralentissement très marqué de la respiration.

A 1 h. 45	Température	37°8
2 h. 15	—	38°8
3 h. 45	—	38°5
4 h. 15	—	38°2
4 h. 45	—	38°0
5 h. 15	—	38°3
5 h. 45	—	38°4
6 h. 15	—	38°6
8 h. 20	—	38°6 Mort

A l'autopsie on trouve le poumon fortement congestionné, du liquide hémorrhagique se trouve dans la plèvre ainsi que dans le péricarde. Le cœur est en diastole, plein de caillots noirs. L'estomac est retracté sur lui-même. L'intestin est décoloré et presque vide ; à la partie inférieure, diarrhée fluide ; sur la paroi de l'estomac on trouve un enduit grisâtre peu adhérent.

Les reins et les capsules surrénales sont fortement congestionnés.

Le foie est friable, légèrement congestionné.

La rate est rétractée et friable.

Le cerveau et le bulbe sont légèrement congestionnés.

II. — Cobaye, 400 gr. Temp. 37·4.

Injection intra-péritonéale de 5 cent. cubes à 1 h. 30.

Le tableau clinique de l'animal est le même que celui

précédemment décrit, sauf la température qui vers le soir s'est élevée jusqu'à 40° pour retomber le lendemain matin quelques heures avant la mort.

1 h. 30	Température	37°4
2 h.	—	37°9
2 h. 30	—	38°2
3 h. 30	—	38°4
4 h. 30	—	38°6
h. 30	—	39°3
6 h. 30	—	40°

Le lendemain matin :

8 h.	Température	38°7
9 h.	—	38°6
10 h.	—	38°6 Mort

A l'autopsie, on constate les mêmes lésions que dans le premier cas.

III. — Cobaye, 630 grammes. Température, 37°9.

Injection intra-péritonéale de 3 centimètres cubes.

L'animal ne présente qu'un peu de diarrhée, de la polyurie et un peu de somnolence.

Injection à 2 h. 30, la température monte à 4 heures à 39°3, puis se maintient autour de ce chiffre jusqu'au soir. Le lendemain 38°7. Son poids a diminué, il pèse 600 gr., le surlendemain, 38°7, le matin; 37°8, le soir. Poids, 585 ; enfin, sa température se maintient les jours suivants aux alentours de la normale, et il cessa de baisser de poids et finit par se rétablir.

Dans cette série d'expériences, nous avons opéré avec l'albumose précipitée par l'alcool et redissoute dans l'eau distillée.

I. — Cobaye, 395 grammes. Température, 37°9.

Injection intra-péritonéale de 5 centimètres cubes de solution aqueuse d'albumose.

L'animal ne présente rien de bien remarquable ; sa température pendant les premières heures qui suivent son injection, descend jusqu'à 36°, puis remonte le soir ; il est remis dans sa cage pour la nuit et mange. Le lendemain matin, on constate qu'il est immobile dans un coin ; sa respiration paraît un peu difficile ; pesé à 24 heures d'intervalle, il a diminué de 25 grammes. Le soir on le quitte dans le même état. Le lendemain matin, il est couché sur le côté avec un peu de salivation et du ralentissement prononcé de la respiration. Il meurt dans cet état 44 heures après son injection.

A l'autopsie, on constate une forte congestion du poumon, la plèvre et le péricarde sont remplis d'un liquide légèrement rosé.

Le cœur est distendu par des caillots et l'on voit très nettement à sa surface les arborisations formées par les vaisseaux.

L'estomac et le foie sont recouverts par une membrane blanchâtre peu adhérente. Le tube digestif est normal.

Le foie peu congestionné.

Le rein se décortique bien, sa couleur est trés foncée, et il présente un état congestif à la coupe.

Les capsules surrénales sont congestionnées.

Le cerveau ne manifeste rien de particulier.

II. — Cobaye, 380 grammes. Temp. 37°4.

Injection intra-péritonéale de 3 centimètres cubes de la même solution, à 3 heures, le 15.

Pendant toute la soirée, l'animal ne manifeste rien de particulier sa température oscille entre 36°7 et 37°.

Le 16 Poids 365. Temp. 37°2 Rien à remarquer.
Le 12 Poids 355. Temp. 37°3 —
Le 18 Poids 340. Temp. 37°4 —

L'animal ne mange plus, il a eu un peu de diarrhée dans la nuit, et sa respiration devient difficile. Le soir, rien de particulier, si ce n'est une grande difficulté à le faire bouger, il n'a pas cependant de paralysie. Il meurt dans la nuit du 18 au 19, présentant à l'autopsie des lésions identiques au précédent.

III. — Chez un troisième, une injection sous-cutanée fut poussée dans le tissu cellulaire de l'abdomen. Il en reçut 3 centimètres cubes comme le précédent, et meurt au bout de 4 jours, avec les mêmes symptômes que les premiers. A l'autopsie, on trouve un œdème gélatineux de tout le tissu cellulaire de l'abdomen, l'infiltration ya jusque sous les pectoraux et remonte jusqu'aux muscles du cou. Les vaisseaux sanguins sont très visibles et les muscles paraissent hyperhémiés du côté de l'abdomen où a été poussée l'injection. En dehors de cela, les lésions abdominales et thoraciques sont les mêmes que pour les précédents.

Dans cette série d'Expériences nous avons opérés sur la matière alcaloïdique retirée à la suite du traitement par l'éther. Chlorure dissout dans de l'eau. Réaction faiblement acide.

I. — Cobaye 520 gr. temp. 37.7.

Injection intra-péritonéale de 5 centimètres cubes à 1 h 40. A la suite de l'injection l'animal pousse un ou deux grognements puis va se mettre dans un coin de la cage

2 h. temp. 38,3. L'animal paraît avoir un peu de myosis.

2 h. 30. L'animal se met en boule et refuse de bouger Temp. 38. 7.

2 h. 40. Le cobaye est pris de tremblements, puis écarte les pattes comme pour maintenir son équilibre. Urine, un peu de diarrhée.

2 h. 45. Il cherche à marcher mais ses pattes de derrière ont l'air de se refuser à le porter et sont renvoyées en arrière ; l'animal reposant sur l'abdomen, tremble.

2 h. 55. A ce moment le myosis de l'animal s'accentue et il se produit une série de convulsions cloniques violentes qui durent jusqu'à 2 h. 58. Urines. L'animal est en proie à une dyspnée intense, il fait des mouvements de mastication et présente une salivation abondante, Temp. 39.3. Urines.

3 h. 05. L'état dyspnéique n'a pas changé, les battements de cœur paraissent plus rapides, l'animal ne peut plus se remuer, les pattes sont complètement écartées de son corps. La mâchoire et les narines seules font encore des mouvements, la sensibilité paraît être presque totalement abolie. Temp. 39.7.

3 h. 15. La respiration semble se ralentir en étant toujours fort pénible. Elle devient irrégulière et superficielle, cet état continue jusqu'à 3 h. 35 où l'animal meurt sans faire un mouvement.

A l'autopsie, on trouve les poumons fortement asphyxiques.

Le cœur est en diastole, rempli de caillots.

L'estomac est rétracté, les vaisseaux du mésentère sont un peu congestionnés.

Le foie est rouge brun, fortement congestionné, vésicule biliaire distendue.

Les reins et les capsules surrénales le sont également ; à la surface du rein, se montre un léger piqueté hémorrhagique.

Le cerveau et le bulbe sont fortement congestionnés.

A la coupe, on trouve un léger piqueté hémorrhagique.

II. — Cobaye 550 gr. Temp. 37° 6.

Injection intra-péritonéale de 3 centimères cubes à 2 h. Même solution que pour I.

Dans cette expérience, les choses se passent absolument comme dans la première, seulement la crise ne commence que plus tard et les convulsions sont moins intenses.

La température augmente progressivement jusqu'à 3 h. 30 où elle est à 39° 4. A ce moment, commencent les tremblements puis, survient la parésie des membres postérieurs. A 4 h. 10. Temp. 39° 8, se montrent les convulsions et la dyspnée. Cet état dure environ 5 minutes à la suite desquelles la paralysie s'établit en même temps que la respiration devient plus difficile.

L'agonie est assez longue. A partir de 5 heures, la sensibilité est complètement abolie et la mort n'arrive dans le coma qu'à 6 h. 17, 4 h. 1/4 après l'injection. Temp. 38° 9.

A l'autopsie, mêmes lésions que le précédent.

III. — Cobaye 600 gr. Temp. 37° 8.

A la dose de 1 centimètre cube, l'animal subit simplement une élévation de température de 2 degrés pendant les deux premières heures ; il paraît mal à son aise, est roulé en boule immobile ; il paraît avoir un peu de difficulté à se

remuer et un peu de dyspnée. Puis, au bout de ce temps, la température baisse et arrive à la normale en même temps que le cobaye paraît se rétablir à la suite d'émissions d'urines copieuses et d'un peu de diarrhée le lendemain, il va bien et a maigri de 22 gr.

Dans les expériences sur les albumines retirées du bouillon de culture il ne nous est guère possible de donner la correspondance de l'albumine injectée et du bouillon ayant servi à la produire ; mais pour les produits retirés des corps des champignons il nous est possible de fixer les idées sur la toxicité des diverses substances expérimentées. Le poids des corps des champignons, non pas secs mais desséchés, dans le vide sur acide sulfurique et chaux à consistance pâteuse était de 12 grammes.

A la suite du broyage au mortier on a ajouté 125 centimètre cubes d'eau distillée. L'albumose précipitée ensuite par l'alcool a été ensuite redissoute dans 30 centimètres cubes d'eau.

Le résidu du traitement pour l'extraction des ptomaïnes après traitement par l'acide chlorhydrique dilué et cristalisation a été dissout dans 20 centimètres cubes de liquide.

Nous donnons ces chiffres pour qu'on puisse se faire quelqu'idée du pouvoir toxique de ces substances mais nous comptons reprendre cette étude en détail, dans des conditions plus précises et avec un plus grand nombre d'expériences n'opérant plus seulement sur des cobayes, mais aussi en injection intraveineuse sur des lapins et des chiens.

En résumé nous voyons que nous avons affaire à des albuminoïdes à action toxique assez mal déterminée et d'autre part à un corps analogue aux ptomaïnes douées d'une action nulle sur le système nerveux central.

CHAPITRE VI

Etiologie.

La prophylaxie d'une maladie virulente reposant sur la connaissance complète de l'agent pathogène et sur les conditions qui permettent à cet agent de s'introduire dans l'organisme humain, étant donné l'incertitude qui règne encore sur la cause réelle du cancer, il est assez difficile d'élucider cette question.

Cependant, si l'on veut tenir compte de certaines données assez bien établies, qu'il y a de fortes présomptions pour incriminer l'action des végétaux dans l'étiologie du cancer.

Si l'on consulte la carte dressée par Haveland en 1891 au point de vue de la répartition du cancer sur le globe, on peut constater que les régions septentrionales et australes, c'est-à-dire des régions froides, et les régions tropicales, c'est-à-dire les régions chaudes, en sont à peu près indemnes pour ne pas dire tout à fait. Or, remarquons que la flore de ces pays est absolument différente de la flore des pays tempérés où le cancer se montre avec le plus d'intensité. D'autre part, les hauteurs du Mexique qui forment des plateaux à température tempérée ayant une flore analogue à celle de nos pays, ont une proportion assez considérable de cancers, tandis que dans les *terras calientes* ayant la

flore tropicale, le cancer ne s'y rencontre qu'à l'état d'exception.

Dans la péninsule des Indes, avant l'arrivée des Européens, on ne connaissait pas le cancer et dans aucun des anciens livres de ce pays on n'en retrouve de traces ; depuis l'arrivée des Anglais qui ont importé dans les régions des plateaux qui forment les premiers contreforts de l'Himalaya la flore de nos contrées, on trouve des cancers en quantité notable, comme le font remarquer Snow et Hugues.

D'autre part, il est absolument constaté que les gens de la campagne sont beaucoup plus fréquemment atteints du cancer que les gens de la ville, que les forestiers et que les douaniers de l'Est de la France, qui passent une partie de leur vie dans la forêt, fournissent un fort contingent de cancéreux. Enfin les travaux de Fiessinger, de Noël, de Juilliard, montrent qu'il y a tout au moins une relation, entre les cancers d'arbres, leur localisation et le cancer humain. Il est à remarquer que les pays où l'on trouve le plus de cancers sont ceux où il y a plus d'arbres à proximité des maisons, soit arbres fruitiers, soit forêts. En Normandie ou Arnaudet et Guelliot ont fait leur enquête, en Bourgogne, dans la Côte que nous connaissons plus particulièrement, les arbres fruitiers sont prédominants ; d'autre part, dans l'épidémie de Saint-Léonard relatée par Lucas Championnière, dans celle de Vouziers rapportée par Noël, nous nous trouvons en face de pays véritablement forestiers. On a voulu faire intervenir la question des eaux et des cours d'eau, elle a peut-être aussi sa raison d'être, mais comme cause adjuvante. Si, comme nous avons lieu de le croire, la cause du cancer est due à un champignon qui passe une partie de son stade biologique sur les arbres, ce que lais-

seraient entrevoir les expériences de Bra qui ont fait l'objet d'une communication a l'académie des sciences le 10 juillet dernier, il est évident que l'humidité, le voisiuage des cours d'eau, mettent l'arbre dans un état de moindre vigueur et d'autre part ces conditions étant fort utiles, sinon indispensables à la vie du champignon, celui-ci poussera d'autant mieux qu'il sera dans un milieu propice. On a du reste fortement incriminé les vieux moulins, les maisons au bord de l'eau. Nous ne croyons pas à l'hérédité du cancer, non qu'elle ne puisse servir comme cause prédisposante au contraire, mais dans les cas ou elle a été constatée, nous croyons que c'est surtout parce que l'hérédité ou plutôt la famille, en dehors du terrain qu'elle nous donne souvent, nous ramène dans des lieux où le cancer est à l'état de puissance sur les arbres qui entourent la maison paternelle ou l'ascendant a été atteint.

Le cancer est il contagieux ? jusqu'ici la question a été résolue par la négative et l'on revient seulement ces dernières années de cette idée, quoiqu'on connaisse depuis longtemps le cancer à deux et qu'on en cite annnellement plusieurs cas non suspects dans les journaux médicaux. Si l'on admet l'existence et la spécificité du pasasite que nous avons décrit, comment n'admettra-t-on pas la contagion puisque nous sommes arrivés à déclarer par des cultures le parasite dans l'air des salles de cancéreux. Cela ne jetterait-il pas un jour sur les maisons cancéreuses dont nous connaissons actuellement plusieurs exemples à Paris.

Du reste, les exemples ne manquent pas et l'on a pu citer des faits de contaminations de l'homme par les animaux comme ces faits de Meismer relatif à une inoculation d'un sarcome mélanique à l'homme par le cheval et ces cas de

Gross, de transmission à l'homme d'un sarcome ulcéré de bœuf et d'un carcinome du même animal. Budd rapporte les cas d'un chien qui léchait la lèvre de son maître qui présentait un cancer inopérable et qui mourut avant lui d'un cancer à la langue.

Des cas de contagion d'homme à homme sont fréquents depuis celui classique de Zacutus Lusitanus, celui de Peyrilhe jusqu'aux 28 cas de Guelliot du cancer de la verge chez des hommes dont la femme avait un cancer de l'ntérus. Dive signale 2 cas de contagion par la pipe, Morau cite un cas d'un pharmacien qui contracta un épithélioma du nez après avoir pansé pendant longtemps sa belle-mère qui avait un épithélioma de la face.

Les exemples de contamination professionnelle ne manquent pas et l'on cite à l'encontre d'Alibert et de ses trois amis qui ne purent s'inoculer le cancer Emson, qui meurt du cancer 8 mois après s'être coupé en opérant un cancéreux. Guermonprez qui vit une ulcération cancéreuse se développer sur la main d'un médecin, qui atteint d'une pustule d'acné avait été panser un cancer utérin.

Lui-même eut pendant 17 mois un papillome sous l'ongle à la suite d'une blessure faite en opérant un épithélioma de la face.

Bosc, dans son livre, incrimine surtout les sporozoaires, nous ne sommes pas de son avis, mais n'ayant pas de preuves certaines, nous ne voulons pas lui donner un démenti attendu qu'il existe des cas de tumeurs produites par des coccides. Nous renvoyons à son livre où il expose d'une façon très entraînante, la possibilité d'une infection par les coccidies, mais ne croyons pas que ces infections donnent la cachexie cancéreuse et malgré les derniers travaux

de Laverand qu'on puisse retrouver les mêmes produits toxiques.

En dehors du germe infectieux quel qu'il soit sporozoaire ou champignon, il faut, comme pour toute maladie infectieuse, des conditions de l'organisme récepteur qui lui permettent de s'introduire et de se développer. En deux mots, il faut une porte d'entrée et un terrain.

La porte d'entrée a été signalée souvent, mais, non dans tous les cas loin s'en faut, on a vu un carcinome se développer sur un ulcère d'estomac, sur une leucoplasie buccale, sur une plaie. Une plaque de psoriasis ou d'eczéma a été incriminée comme porte d'entrée. Un bouton d'acné, une piqûre de mouche, une érosion de la langue par une arête de poisson ont été mis en jeu pour expliquer un cancer. Une érosion ou une ulcération du sein, l'irritation chronique chez les goudronniers et les ramoneurs suffisent comme porte d'entrée. C'est ainsi, comme dit Bosc, que sans avoir besoin de rechercher des données embryologiques on s'explique tout naturellement pourquoi la peau et les orifices sont atteints de prédilection par le cancer.

Ils sont plus exposés que les autres parties du corps aux traumatismes, et par suite, présentent, avec une plus grande fréquence, une porte ouverte à l'infection. Les lèvres, les gencives, la langue, le pylore, l'anus, le vagin, l'orifice utérin, le prépuce sont souvent le siège d'irritation chronique. L'irritation de la lèvre par la pipe, de la langue par un chicot chez un vieillard, peuvent être la porte d'entrée. L'utérus violenté, à plusieurs reprises par les accouchements peut expliquer le cancer plus fréquent chez les multipares.

A côté de la porte d'entrée, il faut le terrain, c'est-à-dire un organisme qui ne soit pas capable de se débarasser du

parasite, à la suite de son introduction. Cette question est comme toutes celles du même genre fort difficile à éclaircir. L'âge a été incriminé comme ayant un rôle prépondérant. Nous voyons cependant que les jeunes gens ne sont pas indemnes du cancer, et qu'au contraire, lorsqu'ils en sont atteints cette affection marche avec une rapidité énorme et se généralise pour ainsi dire au début de la maladie. Il est pourtant évident que c'est une condition favorisante, parce que plus un individu est âgé, plus il a eu de chances d'infection, et que d'autre part sa nutrition s'affaiblit, et ses forces de défense diminuent.

En dehors de l'âge, d'autres comme Verneuil et son élève Isch Wall, ont incriminé l'arthritisme, Mayor et Quénu, ont voulu mettre en cause l'alcoolisme. Gilbert et Weill, signalèrent dernièrement le cancer chez les diabétiques, mais toutes ces affections justement diminuent la force de défense du malade, et par conséquent favorisent l'acclimatation du parasite dans l'organisme.

Quant à l'hérédité, il ne semble pas exister jusqu'à présent de cas probants d'hérédité réelle, mais il existerait comme pour la tuberculose une hérédité de terrain. D'autre part, comme nous le disions tout à l'heure, on peut expliquer bien des cas en invoquant l'exposition de tous les membres d'une même famille à une contamination provenant des mêmes causes.

CONCLUSIONS

Des tumeurs cancéreuses, du sang de malades atteints de cancer (épithélioma, carcinome, sarcome), on peut déceler et cultiver un champignon.

Ce champignon, introduit dans l'organisme des animaux peut produire une intoxication aiguë si on l'injecte par la voie intra-veineuse. S'il est au contraire injecté sous la peau, on peut assister à la formation de tumeurs ressemblant tantôt à l'épithélioma tantôt au carcinome, tantôt au fibro-sarcome. On peut constater des généralisations ganglionnaires et viscérales et la mort des animaux par une cachexie semblable à celle du cancer.

Les bouillons de culture du parasite injectés à petites doses pendant un certain temps, amènent la mort des animaux avec des phénomènes cachectiques.

Des bouillons de culture et du broyage des champignons on peut retirer d'une part, des albuminoïdes à action toxique peu nette, d'autre part une ptomaïne à action nerveuse prédominante.

Vu : par le président de la thèse,
G. POUCHET

Vu
Par le doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Ouvrages principaux dans lesquels se trouvent la bibliographie

Fabre Domergue. Les cancers épithéliaux.

Bosc. Le cancer (maladie a sporozoaires).

Cazin. Thèse Paris, 1894.

Marie. Thèse Paris, 1896.

Critzmann. Le cancer (coll. Léauté).

Rebulet. Thèse Paris, 1896.

Andral. Essai d'hématologie pathologique.

Ballance et **Schattock**. Soc. Méd. de Londres, 1887.

— *Brit. méd. Journ.*, 1887, n° 1400.

Bohne. *Fortschritte der Médecine*, T. XV, p. 121-134.

Boas. *Deutsch. med. Wochens.*, 1897, 2 oct., p. 707.

Boinet. Soc. de Biologie, 26 juin 1895.

Bra. *Presse Médicale*, février 1899

— *Soc. de Biol.*, 10 déc. 1898.

Brault. Une brochure (Coll. médico chirurgicale), 1899, mai.

Castelli. *Piforma Medica*, 1896, n° 213.

Delbet. C. R. Ac. des Sciences, 17 juin 1895.

Duplay et **Savoire**. C. R. de l'Ac. des Sciences, juin 1895.

— *Arch. génér. de Méd.*, juillet 1895.

Edington Alex. *Brit. méd. Journ.*, 1881, p. 101.

Von Eiselberg. *Wien Klin. Wochens.*, 1890, p. 927.

Faure. *Gaz. hebdom. de Médecine et de Chirurgie*, 15 février 1895, 6 avril 1895.

Firket (de Liège). *Semaine med.*, 1893, p. 8.

Gaudier et **Hilt**. C. R. Société de Biologie.

Geissler. 14e Congr. All. de Chirurgie, 1895.

Haveland. Carte, Londres, 1895.

Hugounenc et **Paviot**. *Lyon médical*, 1896, p. 5.

Isch Wall. Thèse Paris, 1890.

Jurgens. Soc. All. de Chirurgie, 1896, 6 juin.

Lubarsch. *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1897, T. XXXI. H. 5-6, p. 389.

Maffuci et **Sirleo**. *Zeitsch. fur Hyg. u. Infection Krankeiten*. T. XXVII, n° 1.

Mayet. Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, 1893, 5 juin.

— Congrès de Méd. de Bordeaux, 1895.

Meyer. *Zeitschrift f. Klin. Med.* T. XXXIII, H. 5-6.

Moraczewski. *Zeitsch. Phys. Chemie*, 1896.

— *Wirchow's Archiv.*, 1895.

— *Zeitsch. f. Klin. Med.* T. XXXIII, p. 384-431.

Morau. *Semaine médicale*, 1891, p. 191, 1893, p. 335.

Nepveu. *Rev. des mal. cancéreuses*, 1896, 1 pl.

— Soc. Biologie, 1896, p. 615.

Notthaft. *Deutch. Arch. f. Klin. Med.*, 1895.

Pianèse. *Riforma Medicà*, 1896, T. 4, p. 335.

— Congrès de Méd. Interne de Naples.

Quinquaud. C. R. Acad. des Sciences. T. LXXII, p. 487.

Ransom. Société Médico Chirurgicale de Nottingham, 6 janvier 1897.

Richet. Soc. de Biologie, 1er juin 1895, 2 août 1895, p. 601.

Rigaud et **Bayon**. C. R. Soc. Biologie, 1895, p. 829.

Roncali. *Riforma Médica*, 1896, T. 1, p. 616.

— *Centralblatt f. Bakt. u Parasitenkunde*, 1895-1896.

Rubinstein. *Zeitsch. f. Physiol.*, 1895.

Volasky. Soc. med. Chirurg. de Saint-Pétersbourg, décembre 1896.

Williams. *The Edimbourg Med. Journ.*, 1896.

Zoja. *Arch. med. per. la science med.*, 1893.

Orléans. — Imp. MORAND, 47, rue Bannier.